

Institut für Neurowissenschaften und Medizin
Nuklearchemie (INM-5)

Untersuchungen zur trägerarmen Radio- fluorierung nicht-aktivierter Aromaten mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid

Jens Cardinale

Untersuchungen zur trägerarmen Radio- fluorierung nicht-aktivierter Aromaten mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid

Jens Cardinale

Berichte des Forschungszentrums Jülich; 436 1
ISSN 0944-2952
Institut für Neurowissenschaften und Medizin
Nuklearchemie (INM-5)
Jül-436 1

D 38 (Diss., Köln, Univ., 2012)

Vollständig frei verfügbar im Internet auf dem Jülicher Open Access Server (JUWEL) unter <http://www.fz-juelich.de/zb/juwel>

Zu beziehen durch: Forschungszentrum Jülich GmbH · Zentralbibliothek, Verlag
D-52425 Jülich · Bundesrepublik Deutschland
☎ 02461 61-5220 · Telefax: 02461 61-6103 · e-mail: zb-publikation@fz-juelich.de

Die Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2009 bis Dezember 2011 am Institut für Neurowissenschaften und Medizin, INM-5: Nuklearchemie, der Forschungszentrum Jülich GmbH unter Anleitung von Prof. Dr. Heinz H. Coenen (Lehrstuhl für Nuklearchemie, Universität zu Köln) durchgeführt.

SPS

Abstract

In vivo imaging with positron emission tomography generally demands radiotracers with a high specific activity. In case of fluorine-18 the required no-carrier-added (n.c.a.) starting material is only available in form of fluoride. This and the short half-life of 109.7 minutes of the radionuclide lead to the demand of special methods for radiosyntheses. The only practical procedure for manufacturing n.c.a. [^{18}F]fluoro-compounds is therefore nucleophilic substitution. There is, however, still a lack of effective procedures for the labelling of electron rich aromatic molecules starting from n.c.a. [^{18}F]fluoride.

A process for n.c.a. radiofluorination of these compounds is offered by the reaction of iodonium compounds as starting materials. In this study modern procedures for the synthesis of iodoniumsalts and -ylides were investigated. Several precursor molecules for the versatile synthetic building block 4-[^{18}F]fluoroiodobenzene were synthesised. In this course, a new one-pot procedure for the synthesis of iodoniumylides was developed.

Further on, the syntheses of suitable iodonium precursors for two fluorophenoxy-derivatives, which are possible antidepressants, were investigated. Due to their binding profile these compounds can be considered as ligands for the serotonin reuptake transporter (SERT) and the norepinephrine reuptake transporter (NET), respectively. The preparation of appropriate iodonium salts proved to be too problematic, while the synthesis of suitable iodoniumylides could be accomplished with satisfactory yields of about 30 % and 40 %, respectively. Both compounds were labelled with n.c.a. [^{18}F]fluoride and deprotected to the desired target compounds 4-((3-[^{18}F]fluorophenoxy)(phenyl)methyl)piperidine and 4-((4-[^{18}F]fluorophenoxy)(phenyl)methyl)piperidine in radiochemical yields of about 40 % and 25 %, respectively. Those are now available for preclinical evaluation studies.

Furthermore, a process for the palladium catalysed synthesis of ^{18}F -labelled aromatic molecules was investigated. Initially a suitable reaction protocol was developed for further examination of the dependence of the radiochemical yield on the amount of added carrier. It turned out, however, that the reaction did not proceed without the addition of fluoride-carrier. For the identification of the radioactive products and the determination of the radiochemical yields suitable

Chromatographic conditions for the identification of all radioactive products and the determination of their radiochemical yields via HPLC were developed. Furthermore chromatographic conditions for the isolation of the pharmacological relevant n.c.a. [^{18}F]fluorophenoxy-derivatives in highest purity were developed.

Kurzzusammenfassung

Zur *in vivo* Bildgebung mittels Positronen Emissions Tomographie (PET) werden Radiotracer fast immer mit hoher spezifischer Aktivität benötigt. Im Falle von Fluor-18 steht das hierfür benötigte trägerarme (n.c.a.) Ausgangsmaterial lediglich in Form von Fluorid zur Verfügung. Dies und die kurze Halbwertszeit von 109,7 Minuten machen spezielle Synthesemethoden erforderlich. Das einzige praktische Verfahren zur Herstellung derartiger Verbindungen ist somit die nukleophile Substitution. Es besteht allerdings nach wie vor ein Mangel an effektiven Verfahren, ausgehend von n.c.a. [^{18}F]Fluorid elektronenreiche aromatische Moleküle zu radiofluorieren.

Ein Verfahren, um derartige Verbindungen auf direktem Weg herzustellen, bieten aromatische Iodoniumverbindungen als Ausgangsverbindungen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden daher moderne Synthesemethoden zur Herstellung von Iodoniumsalzen und -yliden untersucht. So konnten verschiedene Vorläufer zur Herstellung des vielseitigen Synthesebausteins n.c.a. 4-[^{18}F]Fluoriodbenzol hergestellt werden. Im Zuge dieser Untersuchungen wurde auch ein neuartiges Eintopf-Verfahren zur Herstellung von Iodoniumyliden entwickelt.

Darüber hinaus wurde die Synthese geeigneter Iodoniumvorläufer für zwei komplexe Fluorphenoxy-Derivate, welche potentielle Antidepressiva sind, untersucht. Diese Verbindungen kommen aufgrund ihres Bindungsprofils als Liganden für den Serotonin Wiederaufnahmetransporter (SERT) bzw. den Norepinephrin Wiederaufnahmetransporter (NET) in Frage. Die Synthese entsprechender Iodoniumsalze erwies sich jedoch als zu problematisch, während die Herstellung geeigneter Iodoniumylide mit 30 % bzw. 40 % in befriedigenden Ausbeuten durchgeführt werden konnten. Beide wurden in einer Direktmarkierung mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid und anschließender Entschützung zu den gewünschten Zielverbindungen 4-((3-[^{18}F]Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin und 4-((4-[^{18}F]Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin umgesetzt, wobei radiochemische Ausbeuten von etwa 40 % und etwa 25 % erzielt wurden. Diese stehen nun für präklinische Evaluierungsstudien zur Verfügung.

Weiterhin wurde ein Palladium-katalysiertes Verfahren zur Herstellung ^{18}F -markierter aromatischer Verbindungen untersucht. Hierfür wurde zunächst eine geeignete Reaktionsvorschrift entwickelt, anhand derer die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Menge an zugesetztem Träger ermittelt wurde. Es zeigte sich jedoch, dass die Reaktion ohne Zusatz von Fluorid-Träger nicht abläuft.

Zur Identifizierung aller radioaktiven Produkte sowie der Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten mittels HPLC wurden geeignete chromatographische Bedingungen entwickelt. Darüber hinaus wurden chromatographische Bedingungen zur Isolierung der pharmakologisch relevanten n.c.a. [^{18}F]Fluorphenoxy-Derivate mit höchster Reinheit entwickelt.

Inhalt

1.	Einleitung	1
1.1	Das Radionuklid Fluor-18	2
1.2	Methoden zur Einführung von Fluor-18 in organische Moleküle.....	3
1.2.1	Elektrophile Methoden	4
1.2.2	Nukleophile Substitution	5
1.2.3	Aufbausynthesen	10
1.2.4	Radiofluorierungen über hypervalente Verbindungen des Iods	11
1.2.5	Palladiumkatalytische Radiofluorierung	18
1.3	Herstellung von Iodoniumverbindungen.....	20
1.3.1	Die Chemie relevanter, hypervalenten Iodverbindungen	20
1.3.2	Herstellung von Iodoniumsalzen.....	22
1.3.3	Herstellung von Iodoniumyliden.....	28
2.	Zielsetzung	29
3.	Ergebnisse und Diskussion.....	30
3.1	Synthese von Iodoniumsalzen als Vorläufer für 4-[¹⁸ F]Fluoriodbenzol	30
3.2	Synthese von Iodoniumyliden	36
3.2.1	Entwicklung einer Eintopfsynthese.....	36
3.2.2	Herstellung von (4-iodphenyl)iodonium(5-[2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan])ylid (<i>p</i> -IPhIMY)	37
3.3	Radiosynthese zweier isomerer 4-((¹⁸ F)Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin	38
3.3.1	Synthese der Ausgangsmaterialien für die Iodoniumsynthese und die inaktiven Standardverbindungen.....	38
3.3.2	Synthese der Iodoniumverbindungen als Vorläufer zur Radiosynthese	39
3.3.3	Durchführung der Radiosynthesen des SNRI's [¹⁸ F]12, ausgehend von der Vorläuferverbindung 33	44
3.3.4	Durchführung der Radiosynthesen des SSRI's [¹⁸ F]13, ausgehend von der Vorläuferverbindung 34	48
3.3.5	Ergebnisse der <i>in vitro</i> Bindungsversuche des SNRI's.....	51
3.3.6	Zwischenzusammenfassung der Ergebnisse	52
3.4	Versuche zu Palladium-katalysierten ¹⁸ F-Fluorierungen	53
3.4.1	Vorüberlegungen	53

3.4.2	Erste Markierungsversuche	54
3.4.3	Weitere Untersuchungen und erstes Standardprotokoll	56
3.4.4	Schlussfolgerungen zu Pd-katalysierten ^{18}F -Radiofluorierungen	60
4.	Experimenteller Teil.....	63
4.1	Geräte und Materialien.....	63
4.2	Synthesen von (4-Iodphenyl)aryliodoniumsalzen.....	65
4.3	Synthese von Iodoniumyliden.....	72
4.4	Herstellung von [Phenyl(aryloxy)methyl]piperidin Derivaten	74
4.5	Palladiumkatalysierte ^{18}F -Fluorierungen	83
5.	Zusammenfassung.....	86
6.	Literatur	89
7.	Abkürzungen	93
8.	Danksagung.....	95
9.	Lebenslauf.....	98

1. Einleitung

Ein ausgezeichnetes Verfahren verschiedenste molekulare Prozesse sichtbar zu machen, welche ansonsten im Verborgenen ablaufen, liegt in der Verwendung von radioaktiven Stoffen als einer Art Sonde. Die Idee, radioaktive Nuklide für Untersuchungen am lebenden Organismus einzusetzen geht auf Georg de Hevesy zurück,¹ wofür er 1943 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet wurde.² Bei diesem sogenannten Radiotracerverfahren wird eine Verbindung (oder ggf. auch nur ein Atom) mit einer „Markierung“ versehen, anhand derer die örtliche Verteilung der Verbindung verfolgt und quantifiziert werden kann. Dies beruht darauf, dass der radioaktive Zerfall der hierfür verwendeten Radionuklide mit hoher Genauigkeit und Effizienz detektiert werden kann.

Mit der Entwicklung der Kernspaltung, von Neutronenquellen und Teilchenbeschleunigern sind heute Radioisotope von allen bekannten Elementen zugänglich. Durch die breite Verfügbarkeit von Radionukliden haben sich die Tracermethoden zu einem wichtigen analytischen Instrument in den Lebenswissenschaften und der Medizin entwickelt.³ So konnte zum Beispiel das physiologische Verhalten zahlreicher Biomoleküle nur durch Untersuchungen mit Tritium (Wasserstoff-3) und Kohlenstoff-14 aufgeklärt werden. Insbesondere im Hinblick auf *in vivo* Untersuchungen am Menschen gelten bei der Auswahl der Radionuklide allerdings einige Einschränkungen. Diese liegen insbesondere am Gebot der Vermeidung unnötiger Strahlendosen, hängen aber auch mit den fehlenden Möglichkeiten zur externen Detektion zusammen. So können Tritium und Kohlenstoff-14 aufgrund fehlender γ -Strahlung nicht extern detektiert werden, und beide Nuklide würden zudem als β^- -Strahler sowie wegen ihrer langen Halbwertszeit zu einer hohen Strahlenbelastung führen.

Bildgebende Techniken wie die Einzelphotonen-Emissions-Tomographie (engl. SPECT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ermöglichen in Verbindung mit geeigneten Radionukliden jedoch Untersuchungen *in vivo*. Für SPECT Untersuchungen werden Radionuklide verwendet, welche über einen Isomerenübergang oder einen Elektroneneinfang zerfallen und hierbei γ -Strahlung zwischen 70 und 250 keV (optimaler Messbereich für NaI-Detektoren) emittieren. An dieser Stelle ist insbesondere das Nuklid Technetium-99m herauszustellen, welches heute immer noch für den Großteil der klinischen Untersuchungen verwendet wird und aufgrund seiner breiten Verwendung den Beinamen „Arbeitspferd der Nuklearmedizin“ erhalten hat.

Für PET Untersuchungen werden kurzlebige protonenreiche Nuklide verwendet, welche Positronen emittieren und über die daraufhin auftretende Anihilationsstrahlung detektiert werden

können. Mittels einer speziellen Messtechnik können hiermit schnell quantitative Daten über die Tracer-Kinetik und damit über physiologische Zustände oder Funktionen gewonnen werden.³ Als Radionuklide finden hierbei vor allem Kohlenstoff-11, Sauerstoff-15 und Fluor-18 Anwendung. Unter diesen zeichnet sich Fluor-18 für viele Problemstellungen aus.

1.1 Das Radionuklid Fluor-18

Das Radionuklid Fluor-18 weist besonders günstige Zerfallseigenschaften auf. Zum einen ist dies eine moderate Halbwertszeit, welche mit 109,8 Minuten ausreichend Zeit für längere Synthesen lässt, jedoch kurz genug ist, um eine hohe molare Aktivität zu gewährleisten (A_s theoretisch: 63000 GBq/ μ mol) und bei medizinischen Anwendungen die Strahlendosis für den Patienten niedrig zu halten. Zudem ist die Zerfallsenergie mit $\beta_{\max} = 635$ keV die zweitniedrigste unter den für PET verwendeten Positronenstrahlern (nach Kupfer-64), was eine hohe Ortsauflösung bei der Detektion ermöglicht. Ferner zerfällt das Nuklid fast ausschließlich über Positronenemission (97 % β^+ -Anteil). Insbesondere aufgrund dieser Summe von vorteilhaften Eigenschaften ist Fluor-18 heute eines der wichtigsten Radionuklide für die PET.^{14,15}

Zur Herstellung von Fluor-18 sind mehr als 20 Verfahren bekannt.⁶ Aufgrund der enormen Bedeutung von Fluor-18 wurden diese Verfahren kritisch gegenübergestellt und verglichen.⁶ Die wichtigsten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.^{4,6,7}

Tabelle 1: Wichtige Kernreaktionen zur Produktion von Fluor-18 ⁴

Kernreaktion	Targetmaterial	Partikel- energie [MeV]	Chemische Form	Ausbeute [GBq/ μ Ah]	Molare Aktivität [MBq/ μ mol]
$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	H_2^{18}O	$16 \rightarrow 3$	$[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}^-_{\text{Aq.}}$	2,22	$\approx 600 \cdot 10^3$
$^{16}\text{O}({}^3\text{He},\text{p})^{18}\text{F}$	H_2O	$36 \rightarrow 0$		0,26	$\approx 50 \cdot 10^3$
$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	Ne, 200 μ mol F_2	$14 \rightarrow 0$	$[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$	0,40	≈ 100
$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	1. $^{18}\text{O}_2$, 2. Kr / 50 μ mol F_2	$16 \rightarrow 3$		0,12	≈ 50

Die effektivste und gängigste Kernreaktion zur Herstellung von Fluor-18 ist die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ Reaktion. Hierzu wird ^{18}O -angereichertes Wasser mit Protonen einer Partikelenergie von 16 MeV bestrahlt. Aufgrund des günstigen Wirkungsquerschnittes der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ Reaktion kann

Fluor-18 mittels dieser Reaktion auch an kleinen Zyklotronen in hoher Ausbeute gewonnen werden.^{4,7,8} Eine Alternative hierzu bietet die Bestrahlung von natürlichem Wasser mit Helium-3 Kernen. Diese Reaktion findet kaum noch Anwendung, da die Ausbeute relativ gering ist und die Möglichkeit einer Bestrahlung mit Heliumkernen meist nicht geboten ist.⁹ Das Produkt der Kernreaktion liegt in beiden Fällen in wässriger Lösung vor und kann in dieser Form ohne größere Schwierigkeiten aus dem Target isoliert werden.

Problematischer gestaltet sich die Herstellung von Fluor-18 in Form von molekularem Fluor. Das Produktnuklid kann hier immer noch mit akzeptablen Ausbeuten hergestellt werden. Hierzu muss allerdings eine Bestrahlung im Gastarget erfolgen und das durch Kernreaktion entstandene Fluor-18 ist so reaktiv, dass es nahezu irreversibel an die Targetwände bindet. Im Falle der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ Reaktion geschieht genau dies, und das Fluor-18 kann erst in einer zweiten Bestrahlung von einer Mischung aus inaktivem F_2 in Neon als Trägergas zum Isotopentausch aus dem Target isoliert werden.^{4,10} Bei der $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ Reaktion wird die Bindung an die Targetwände aus Nickel durch Passivierung und Zusatz von F_2 Gas verhindert, in welchem das gebildete Fluor-18 durch Isotopentausch gebunden wird.^{11,12} In beiden Fällen wird die maximale molare Aktivität, in der das $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$ verfügbar ist, durch den notwendigen Trägerzusatz drastisch reduziert.

1.2 Methoden zur Einführung von Fluor-18 in organische Moleküle

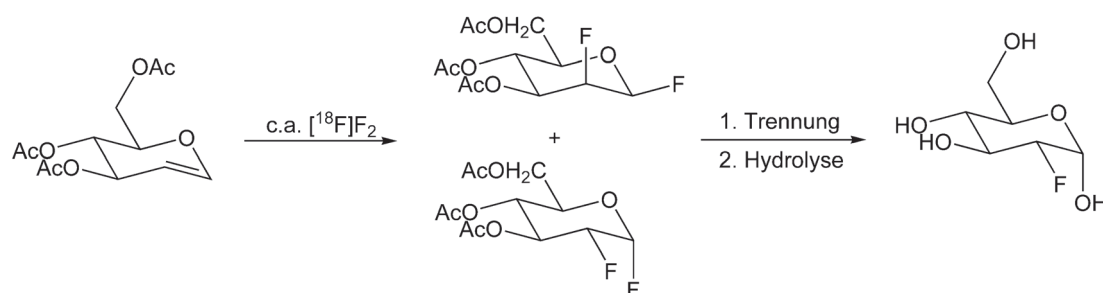
Einen Ausgangspunkt für die Einführung von Fluor-18 in organische Moleküle bieten die gängigen Fluorierungsmethoden der klassischen organischen Chemie. Die Auswahl an Reaktionen zur Radiofluorierung wird allerdings durch einige Einschränkungen begrenzt. Dies ist zum einen die kurze Halbwertszeit des Fluor-18 von 109,8 Minuten, welche die Notwendigkeit schneller Reaktionen nach sich zieht. Darüber hinaus ist häufig die Forderung eines „trägerarmen“ Produktes gegeben, welche das verfügbare Ausgangsmaterial produktionsbedingt (vgl. 1.1) auf n.c.a. $[\text{}^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ begrenzt. Insbesondere aufgrund dieser Einschränkung werden in der Radiochemie Fluorierungsverfahren angewandt, welche in der klassischen organischen Chemie eher als exotisch gelten bzw. dort überhaupt nicht üblich sind.

Die ersten gezielten ^{18}F -Fluorierungen wurden über die Balz-Schiemann Reaktion durchgeführt.¹³ Da die Reaktion aufgrund eines hohen Zusatzes an Träger nur einen Zugang zu Produkten mit geringer spezifischer Aktivität eröffnet und aufgrund ihres $\text{S}_{\text{N}}1$ -artigen Charakters zudem zu vielen Nebenprodukten führt, hat diese Reaktion nur noch historische Bedeutung.⁴

Als allgemeine ^{18}F -Fluorierungsreaktionen sind zunächst die elektrophile Addition und Substitution, sowie die aliphatische und aromatische nukleophile Substitution zu nennen. Hierzu kommen verschiedene indirekte Verfahren einschließlich mehrstufiger Aufbausynthesen, die trotz eines höheren Zeitaufwandes häufig die einzige Alternative darstellen, elektronenreiche Aromaten mit hohen molaren Aktivitäten herzustellen.⁴ Speziell für trägerarme aromatische Verbindungen stehen eine Reihe von ^{18}F -Fluorierungsreaktionen zur Verfügung, welche über hypervalente Verbindungen des Iods verlaufen³⁶ und neuerdings auch ein Übergangsmetall katalysiertes Verfahren⁵⁹.

1.2.1 Elektrophile Methoden

Als Ausgangsmaterial für elektrophile ^{18}F -Fluorierungen steht nur c.a. $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ zur Verfügung (vgl. Abschnitt 1.1). Geeignete Reaktionen sind die elektrophile Addition an Olefine und die elektrophile Substitution an Aromaten. Die elektrophilen Methoden haben aber eine Reihe von Nachteilen. Der schwerwiegendste hiervon ist der notwendige Trägerzusatz bei der Herstellung des Ausgangsmaterials, womit diese Methoden von vornherein nur zur Synthese von Verbindungen geeignet sind, bei denen eine niedrige molare Aktivität akzeptabel ist. Ein historisch wichtiges Beispiel hierfür ist die erste Synthese von $[^{18}\text{F}]$ Fluorodeoxy-D-glucose ($[^{18}\text{F}]$ FDG) nach Ido et al., welche durch elektrophile *cis*-Addition von c.a. $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ an 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal, anschließende Trennung der Isomere und Hydrolyse realisiert wurde (Schema 1).^{4,14} Im Fall von $[^{18}\text{F}]$ FDG ist eine geringe molare Aktivität akzeptabel, da auch bei Verabreichung einer größeren Menge aufgrund des hohen Aufkommens von Glukose im Körper keinerlei störende Effekte auftreten und da das Fluorderivat nicht toxisch ist.



Schema 1: Synthese von $[^{18}\text{F}]$ FDG nach Ido et al.¹⁴

Ein weiterer Nachteil liegt in der hohen Reaktivität von molekularem Fluor, welche häufig zu zahlreichen Nebenprodukten führt. Dies zeigt sich insbesondere bei der elektrophilen ^{18}F -

Substitution an Aromaten, bei der die Bildung komplexer Isomerengemische beobachtet wird.⁴ Hier kann eine Verbesserung durch selektivere Demetallierungsreaktionen und die Verwendung von sekundären Fluorierungsreagenzien erzielt werden. Als solche kommen beispielsweise [¹⁸F]Acetylhypofluorid und [¹⁸F]Xenondifluorid für die elektrophile ¹⁸F-Substitution und [¹⁸F]Halogenfluoride für die elektrophile ¹⁸F-Addition in Frage. Heute stehen zudem auch eine Reihe neuerer, selektiverer Fluorierungsagenzien wie zum Beispiel Select-fluor[®] zur Verfügung. Diese sind allerdings ebenfalls nur über elementares Fluor zugänglich, weshalb der Nachteil des Trägerzusatzes bleibt.^{4,15} Ein weiterer Nachteil liegt darin, dass bei elektrophilen Substitutionsreaktionen ausgehend von F₂ nur eins der beiden Fluoratome reagiert und das zweite als Fluorid freigesetzt wird. Dadurch wird die theoretisch erreichbare radiochemische Ausbeute hier von vorn herein auf 50 % begrenzt.⁴

Aufgrund der zahlreichen Nachteile spielen die elektrophilen ¹⁸F-Fluorierungsmethoden eine untergeordnete Rolle und finden nur in Ermangelung von Alternativen Anwendung. Diese liegen häufig in einer mehrstufigen Aufbausynthese ausgehend von nukleophilem n.c.a. [¹⁸F]Fluorid (siehe 1.2.3), welche zwar den Nachteil einer längeren Syntheszeit mit sich bringt, das gewünschte Produkt aber dennoch mit einer höheren molaren Aktivität liefert.

1.2.2 Nukleophile Substitution

Die nukleophile Substitution ist der wichtigste Zugang zu radiofluorierten Verbindungen, da Fluor-18 in Form von [¹⁸F]Fluorid in großen Aktivitätsmengen und trägerarm dargestellt werden kann (vgl. 1.1).⁴⁻⁶ Zudem wird über die nukleophile Substitution das Ausgangsmaterial für Markierungen über prosthetische Gruppen hergestellt.^{4,5}

Zur Durchführung von nukleophilen Substitutionen gelten zunächst einige klassische Bedingungen. Die Substitution wird in dipolar aprotischen Lösungsmitteln wie Acetonitril (ACN) für Aliphaten und Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N*-Dimethylformamid (DMF) und *N,N*-Dimethylacetamid (DMAA) für Aromaten durchgeführt. Weiterhin muss das Molekül über eine geeignete Abgangsgruppe verfügen, es darf keine ungeschützten protischen funktionellen Gruppen tragen und das Nukleophil muss in geeigneter Weise aktiviert sein.^{4,5,16}

Aktivierung des [¹⁸F]Fluorids

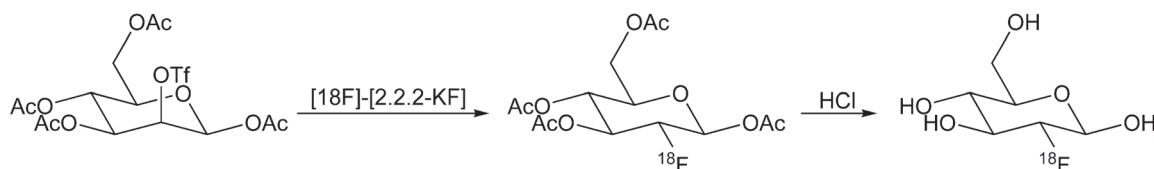
Nach der Produktion liegt n.c.a. [¹⁸F]Fluorid in wässriger Lösung (siehe Abschn. 1.1) vor, ist demzufolge stark solvatisiert und somit für nukleophile Substitutionsreaktionen inaktiviert. Zur Aktivierung muss das [¹⁸F]Fluorid zunächst von der wässrigen Phase getrennt werden.

Hierzu wird es üblicherweise auf einem Ionentauscher fixiert und anschließend in ein geeignetes organisches Solvens eluiert.^{4,5} Alternativ kann dieser Prozess auch elektrochemisch erfolgen.¹⁷ In beiden Fällen ist es für die folgende Substitutionsreaktion erforderlich dem organischen Solvens einen geeigneten Phasentransferkatalysator und eine Base bzw. ein nichtbasisches Anion in Form eines Salzes mit einem passenden Kation zuzugeben. Um eine ausreichende Nukleophilie des Fluorids zu gewährleisten, werden hierfür große, weiche Kationen wie z.B. K^+ , Rb^+ , Cs^+ oder R_4N^+ verwendet. Ein passender Phasentransferkatalysator (PTK) in äquimolaren Verhältnissen sorgt hierbei für eine ausreichende Löslichkeit im organischen Solvens und führt zudem zu einem begrenzten Schutz des Fluorids vor erneuter Solvatisierung.¹⁸ Die Base bzw. das Anion fungiert als Pseudoträger für das $[^{18}F]$ Fluorid. Die Kombination aus PTK, Kation und Anion wird im Folgenden als Aktivatorsystem bezeichnet. Die gängigsten Aktivatorsysteme sind Tetrabutylammoniumcarbonat und -hydrogencarbonat ($[^{18}F]$ Fluorid in Form von $[^{18}F]TBAF$)^{4,5} sowie der Aminopolyether Kryptofix[®] 2.2.2 (Kryptand)^{19,20} in Kombination mit Kaliumcarbonat ($[^{18}F]$ Fluorid in Form von $[^{18}F]KF$ an den Kryptanden gebunden). Dieses Aktivatorsystem wird in der Regel in wässriger Lösung hergestellt, dann in Acetonitril aufgenommen und schon zur Eluierung des $[^{18}F]$ Fluorids vom Ionentauscher verwendet. Zur Entfernung des restlichen Wassers sowie der am $[^{18}F]$ Fluorid verbliebenen Solvathülle wird das Acetonitril dann zusammen mit dem Wasser über eine mehrfache azeotrope Destillation entfernt. Im Anschluss an diesen Prozess ist das $[^{18}F]$ Fluorid für nukleophile Substitutionen in dipolar aprotischen Lösungsmitteln hinreichend aktiviert. Durch die Aktivierung wird allerdings auch eine Verstärkung der basischen Eigenschaften des $[^{18}F]$ Fluorids bewirkt, was zur Induktion von Eliminierungsreaktionen unter $[^{18}F]HF$ -Bildung führen kann.

Aliphatische nukleophile ^{18}F -Substitutionen

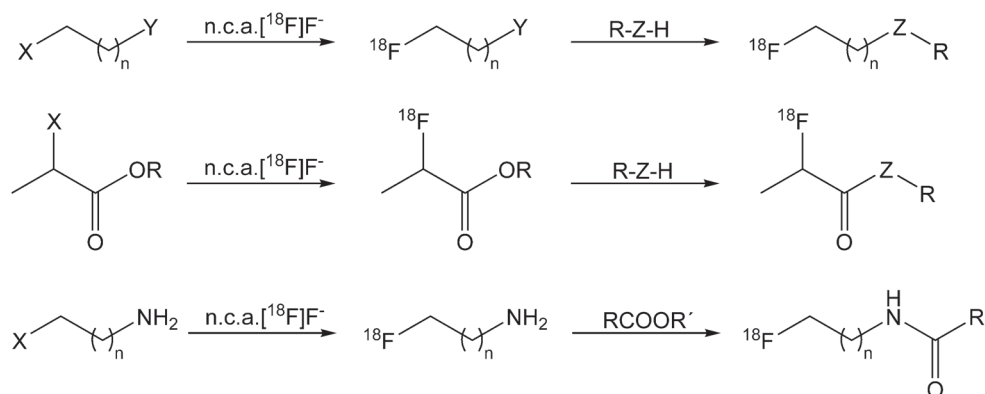
Der einfachste Fall einer Radiofluorierung ist die aliphatische nukleophile Substitution. Hierzu muss der Substitutionsvorläufer eine geeignete Abgangsgruppe tragen (Sulfonat, Halogenid) und alle protischen Funktionen im Vorläufermolekül müssen mit geeigneten Schutzgruppen versehen sein. Aufgrund der meist stark alkalischen Bedingungen und der verschwindend geringen Konzentration an $[^{18}F]$ Fluorid unter trägerarmen Bedingungen (50 MBq n.c.a. $[^{18}F]F^-$ entsprechen unter praktischen Bedingungen etwa 0,1-2 nmol Fluorid) kann die Reaktion allerdings meist nur an primären Kohlenstoffatomen ausgeführt werden. Im Falle von sekundären Kohlenstoffatomen tritt, von wenigen Ausnahmefällen abgesehen (cyclische Systeme, allylische Position u. Ä.), meist eine konkurrierende E_1 -Eliminierung als

Hauptreaktion auf, da das Fluorid das Carbokation aus statistischen Gründen nicht schnell genug „findet“. Ein gutes Beispiel für die Darstellung eines Radiotracers über nukleophile Substitution ist die kommerzielle Synthese von [^{18}F]FDG (Schema 2), einem der wichtigsten Radiopharmaka für die PET.²¹



Schema 2: Darstellung von [^{18}F]FDG über nukleophile Substitution²¹

Eine vielseitige Methode zur Herstellung von Radiotracern stellt die indirekte Markierung über sogenannte prosthetische¹ Gruppen da. Hierbei wird zunächst durch aliphatische nukleophile Substitution mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid an einem geeigneten Vorläufer ein sekundärer Markierungsvorläufer, die prosthetische Gruppe, hergestellt (Schema 3).⁴ Diese wird dann in einer weiteren Kondensationsreaktion an eine passende Gruppe gekoppelt. Geeignete prosthetische Gruppen sind z.B. [^{18}F]Fluoralkyle, -acyle und -amine.⁴



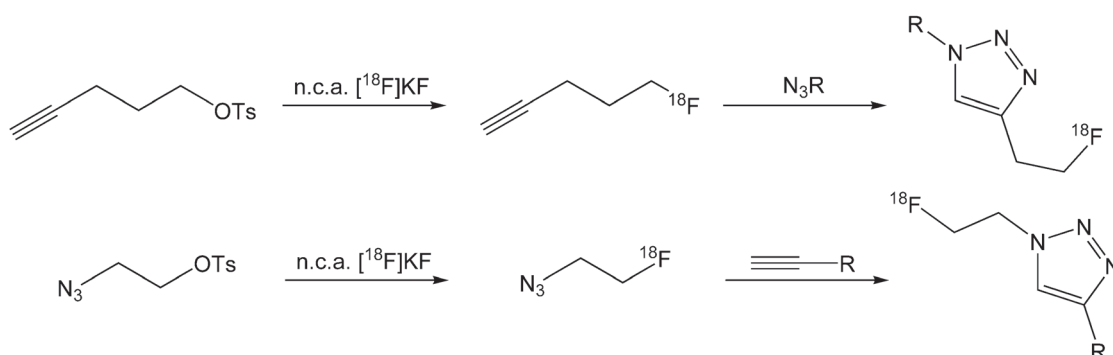
Schema 3: N.c.a. ^{18}F -Fluorierung über prosthetische Gruppen⁴

Über diese Methode konnten beispielsweise eine ganze Reihe von Aminen, Alkoholen und Thiolen Fluor-18 markiert werden. Einer der besonderen Vorteile der prosthetischen Gruppen ist, dass sie häufig auch unter wässrigen Bedingungen weiter umgesetzt werden können. Dies

¹ Der Begriff „prosthetische Gruppe“ bezeichnet in der radiopharmazeutischen Chemie niedermolekulare Gruppen, welche über schnelle Kondensationsreaktionen an komplexe Moleküle gebunden werden können. Die biochemische Definition schließt (neben anderen Einschränkungen) nur Verbindungen ein, welche über schwache, **nicht**-kovalente Wechselwirkungen gebunden werden.

ermöglicht z.B. die Markierung von Proteinen und anderen Makromolekülen.²² Die Fluoralkylierungen zählen ebenfalls zu den Markierungen über prosthetische Gruppen und sind mittlerweile eine der am häufigsten verwendeten Techniken, um Fluor-18 in Moleküle einzuführen.^{23,24}

Neben den ^{18}F -Fluoralkylierungen und -acylierungen finden heute zunehmend Kopplungen über Click-Chemie Anwendung. Das grundlegende Prinzip ist hierbei ähnlich: Zunächst wird über aliphatische nukleophile Substitution ein sekundärer Markierungsvorläufer hergestellt, welcher dann mit hoher Ausbeute weiter zum gewünschten Produkt umgesetzt werden kann. Hierzu wird häufig ein Alkin mit einem Triazen zu einem entsprechenden 1,2,3-Triazol umgesetzt (Schema 4).⁵

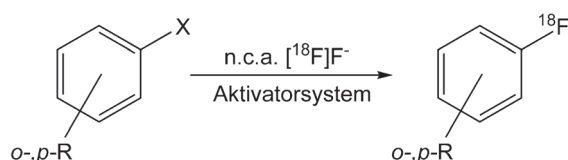


Schema 4: Radiofluorierung über Click-Chemie⁵

Aromatische Nukleophile Substitutionen

Schwieriger gestaltet sich die nukleophile Substitution an Aromaten. Zusätzlich zu den oben genannten Bedingungen muss die aromatische Verbindung überhaupt für eine nukleophile Substitution aktiviert sein. Hierzu muss mindestens ein elektronenziehender Substituent in *ortho*- oder *para*-Position zur nukleofugen Gruppe gebunden sein (Schema 5).^{4,5} Optimal für derartige Reaktionen sind Substituenten mit einem starken -M-Effekt. Als Abgangsgruppen eignen sich die Halogene, die Nitrogruppe und die Trimethylammoniumgruppe in Form ihrer Sulfonat-, Perchlorat- oder Iodid Salze^{II}. Verglichen mit der aliphatischen nukleophilen Substitution erfordern die aromatischen Substitutionen in der Regel eine höhere Temperatur und zeigen eine stärkere Abhängigkeit von der Aktivierung des Fluorids.²⁵

^{II} Weiterhin eignen sich Diaryliodoniumsalze als Vorläufer. Es ist allerdings umstritten, ob es sich hierbei um eine nukleophile Substitution handelt. Diese Verbindungen werden weiter unten betrachtet.



Schema 5: Nukleophile aromatische Substitution mit n.c.a. $[^{18}\text{F}]$ Fluorid ⁴

X = Br, Cl, I, NO₂, N(CH₃)₃⁺-Triflat, -Tosylat, -Perchlorat oder -Iodid

R = NO₂, CN, CHO, RCO, COOR, Cl, Br, I

In vielen Fällen können die besten Ergebnisse durch Substitutionen an Aryl-*N,N,N*-trimethylammoniumtriflaten erzielt werden.⁴ Mit zunehmender Elektronendichte im aromatischen System nimmt der Anteil an konkurrierender Eliminierung von $[^{18}\text{F}]$ Methylfluorid als Nebenprodukt mehr und mehr zu. Diese konkurrierende Eliminierung wurde für eine Reihe von *para*-substituierten *N,N,N*-Trimethylammoniumarylen in Abhängigkeit von der Hammett-Konstanten untersucht (Abbildung 1).⁴

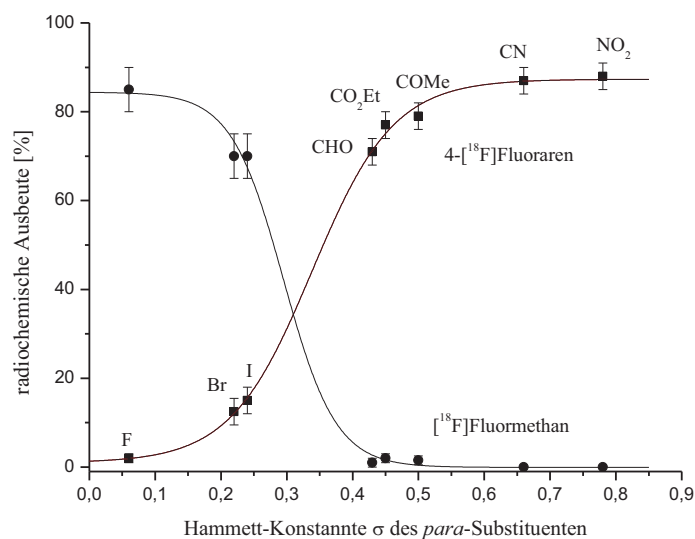


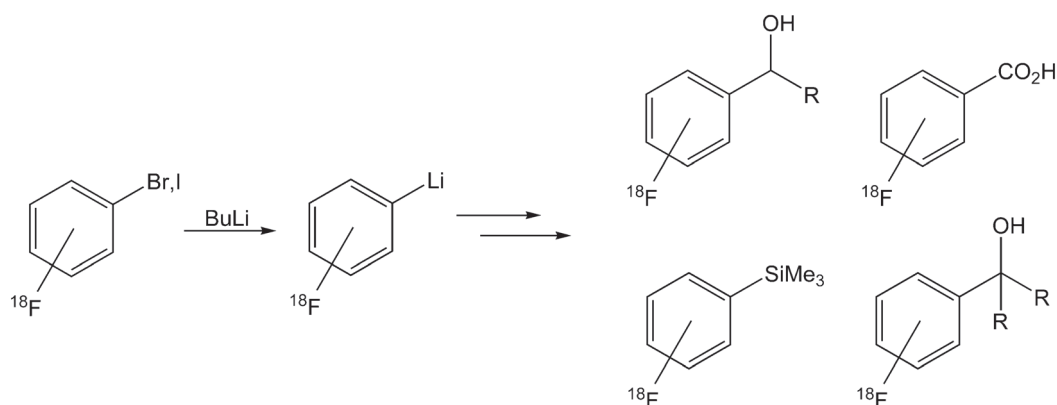
Abbildung 1: Gegenüberstellung der Ausbeuten an 4- $[^{18}\text{F}]$ Fluoroaren-Derivaten und dem Nebenprodukt $[^{18}\text{F}]$ Fluormethan bei der S_NAr-Reaktion von $[^{18}\text{F}]$ Fluorid an *N,N,N*-Trimethylammoniumarene in Abhängigkeit von der Aktivierung durch den *para*-Substituenten ⁴

Hier zeigt sich, dass bereits bei nur noch schwach aktivierten Aromaten wie den Halogenderivaten der Anteil an Eliminierung von $[^{18}\text{F}]$ Methylfluorid dem der gewünschten Produktbildung bereits deutlich überwiegt.⁴ Diese Verbindungen lassen sich beispielsweise erheblich besser über Iodoniumsalze darstellen (siehe 1.2.4).

1.2.3 Aufbausynthesen

Ist ein Radiotracer über die bisher genannten Methoden nicht direkt oder nur mit unzureichender molarer Aktivität zugänglich (z.B. elektronenreiche Aromaten), so kann alternativ eine mehrstufige Aufbausynthese ausgehend von trägerarmen Verbindungen durchgeführt werden, welche z.B. über nukleophile Substitution (1.2.2) oder Iodoniumsalze (1.2.4) zugänglich sind.^{4,26} Tatsächlich ist dies sogar häufig die Methode der Wahl, wenn ein Radiotracer zu elektronenreich ist, um eine Direktmarkierung zuzulassen, und eine hohe molare Aktivität gefordert ist.²⁶ Bei mehrstufigen Synthesen sollte das [¹⁸F]Fluorid aufgrund seines fortschreitenden Zerfalls möglichst erst am Ende einer Synthesefolge in das Molekül eingeführt werden. Hier gilt das Motto: „*So früh wie nötig, so spät wie möglich*“. Eine Faustregel besagt, dass die gesamte Synthesezeit eines Radiotracers einschließlich der Abtrennung und Aufreinigung nicht länger als drei Halbwertszeiten dauern sollte.²⁷

Vielseitige Ausgangsmaterialien für die Aufbausynthese sind die *o*-, *m*- und *p*-[¹⁸F]Fluorhalogenbenzole, welche beispielsweise über entsprechende Iodoniumsalze als Vorläufer zugänglich sind (vgl. 1.2.4). Diese können z. B. weiter zu entsprechenden Grignard Verbindungen bzw. Lithiumarylen umgesetzt und dann in „schnellen“ Reaktionen an komplexe Verbindungen angekoppelt werden (Schema 6).⁴

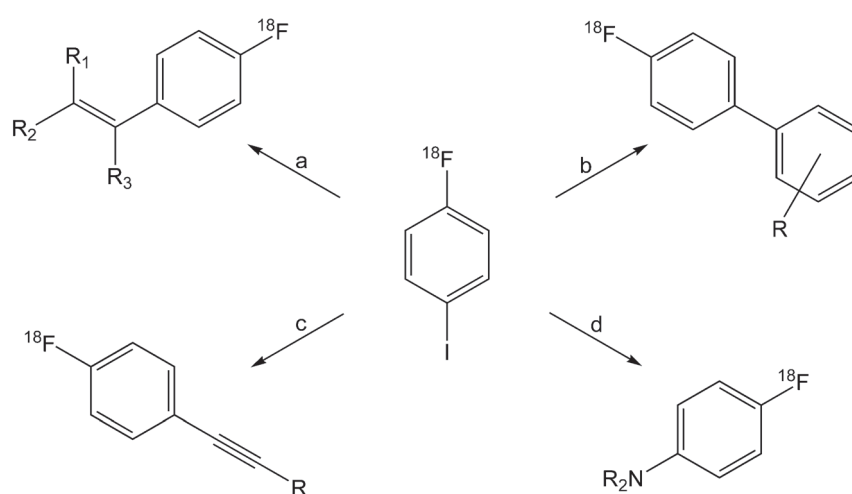


Schema 6: Synthesemöglichkeiten mit Metallorganylen⁴

Weiterhin zeichnen sich insbesondere die Fluoriodbenzole auch als exzellentes Ausgangsmaterial für Übergangsmetall-vermittelte Kupplungsreaktionen aus. So konnte 4-[¹⁸F]Fluoriodbenzol mittels Stille-^{28,29} (a), Suzuki-³⁰ (b), Sonogashira-Kupplung³¹ (c) und in Pd-vermittelten *N*-Arylierungen^{32,33} (d) weiter umgesetzt werden (Schema 7). Hierbei führte die

Kupplungsreaktion meistens direkt zum gewünschten Endprodukt, womit die gesamte Reaktionssequenz nicht mehr als zwei Stufen (Radiofluorierung und Kopplung) umfasst.

Der Nachteil dieser Mehrstufensynthesen liegt in der längeren Reaktionszeit, zu der auch ggf. zusätzliche Schritte zur Aufreinigung von Zwischenstufen noch beitragen. Trotz dieses Nachteils eröffnet die Aufbausynthese häufig einen effektiven Zugang zu komplexen Radiotracern, deren molare Aktivität den Anforderungen genügt und die nicht über eine direkte nukleophile Substitution zugänglich sind. Dies spiegelt sich in der verglichen mit den elektrophilen Methoden außerordentlich großen Zahl an Radiotracern wieder, die über diese Methode hergestellt wurden.^{4,5,16,26}



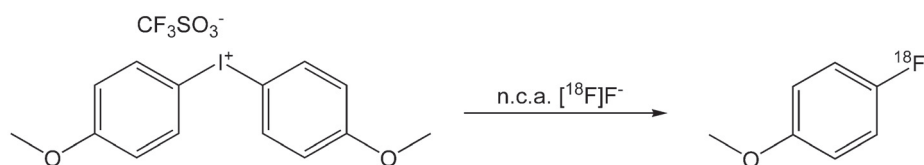
Schema 7: Metallorganische Kupplungen, ausgehend von 4-[¹⁸F]Fluoriodbenzol²⁸⁻³³
(a-d siehe Text)

1.2.4 Radiofluorierungen über hypervalente Verbindungen des Iods

Einige Unterklassen von hypervalenten Iodverbindungen sind zur Umsetzung mit Nukleophilen, einschließlich n.c.a. [¹⁸F]Fluorid, geeignet. An erster Stelle sind hier die Diaryliodoniumsalze zu nennen. Das Iodoniumsalz wird über das Iodoniumkation definiert, in welchem Iod in der Oxidationsstufe +3 vorliegt und C-I Bindungen zu zwei organischen Gruppen ausbildet.³⁴ Im Falle der Diaryliodoniumsalze, welche die stabilsten Verbindungen dieser Klasse darstellen, sind dies zwei aromatische Reste.

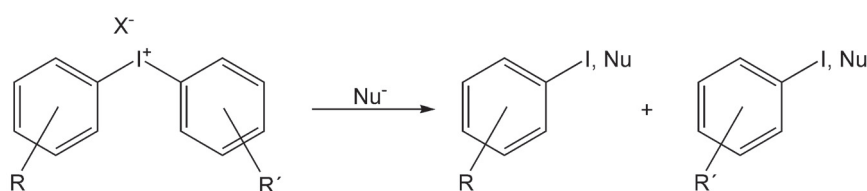
Eine erste Umsetzung mit makroskopischen Mengen Fluorid (Fluor-19) gelang van der Puy im Jahre 1982.³⁵ Dass sich diese Verbindungen auch für die Umsetzung mit n.c.a. [¹⁸F]Fluorid eignen, wurde im Jahre 1995 erstmals von Pike et al. demonstriert.³⁶ Hierbei ist insbesondere herauszustellen, dass diese Umsetzung auch an Aromaten gelingt, die sonst für direkte

nukleophile Substitutionen desaktiviert sind, wie im Fall von 4-[^{18}F]Fluoranol (Schema 8).³⁶



Schema 8: Darstellung von n.c.a. 4-[^{18}F]Fluoranol³⁶

Die Umsetzung erfolgt analog einer nukleophilen Substitution. Zunächst wird das [^{18}F]Fluorid in geeigneter Weise aktiviert (vgl. 1.2.2) und anschließend bei erhöhter Temperatur mit dem Diaryliodoniumsalz in polar aprotischen Lösungsmitteln zum gewünschten Produkt umgesetzt.^{36,37,38} Hierbei wird einer der beiden an das Iodoniumzentrum gebundenen Aromaten ^{18}F -fluoriert während der andere in Form seines Iodaryls als „Abgangsgruppe“ fungiert. An dieser Stelle ist es entscheidend, ob es sich um ein symmetrisches ($\text{ArI}^+\text{Ar}'\text{X}^-$; $\text{Ar} = \text{Ar}'$) oder ein unsymmetrisches ($\text{ArI}^+\text{Ar}'\text{X}^-$; $\text{Ar} \neq \text{Ar}'$) Iodoniumsalz handelt. Im Falle von unsymmetrischen Iodoniumsalzen können prinzipiell zwei Substitutionsprodukte gebildet werden (Schema 9). Für die Orientierung sind elektronische und sterische Faktoren entscheidend. Tatsächlich finden auch noch Nebenreaktionen statt, von denen eine die radikalische Zersetzung der Iodoniumverbindung ist, welche aufgrund der als Nebenprodukte auftretenden Biphenyl-Derivate als bewiesen gilt.³⁴



Schema 9: Allgemeine Arylierung eines Nukleophils mittels eines (unsymmetrischen) Iodoniumsalzes

Der elektronische Faktor hängt mit der relativen Elektronendichte beider an das Iodoniumzentrum gebundener Arylringe ab.^{4,36,38} Hierbei wird das Nukleophil vorzugsweise an den elektronenärmeren Arylring dirigiert (Tabelle 2). Deshalb gilt für unsymmetrische Iodoniumsalze, dass der Arylring, welcher als „Abgangsgruppe“ fungieren soll, möglichst elektronenreich sein sollte. Hierfür eignet sich beispielweise der 4-Methoxyphenyl- oder der 2-Thienylrest.^{36,37}

Tabelle 2: Relative Produktverteilung bei ^{18}F -Radiofluorierungen verschiedener *p*-substituierter Arylphenyliodoniumsalze

Substituent	Fluorbenzol	4-Fluoraren	Referenz
Br	30	70	38
Cl	40	60	36
Me	60	40	36
OMe	100	0	36

Der sterische Faktor äußert sich im sogenannten *ortho*-Effekt. Trägt einer der beiden Arylringe einen Substituenten in *ortho*-Position, so findet die Substitution bevorzugt an diesem statt.³⁹ Dies konnte auch durch die Radiofluorierung einer Reihe von Arylphenyliodoniumsalzen gezeigt werden (Abbildung 2).⁴⁰ Daraus folgt, dass die designierte Abgangsgruppe in unsymmetrischen Iodoniumverbindungen möglichst keinen Substituenten in *ortho*-Position tragen sollte.

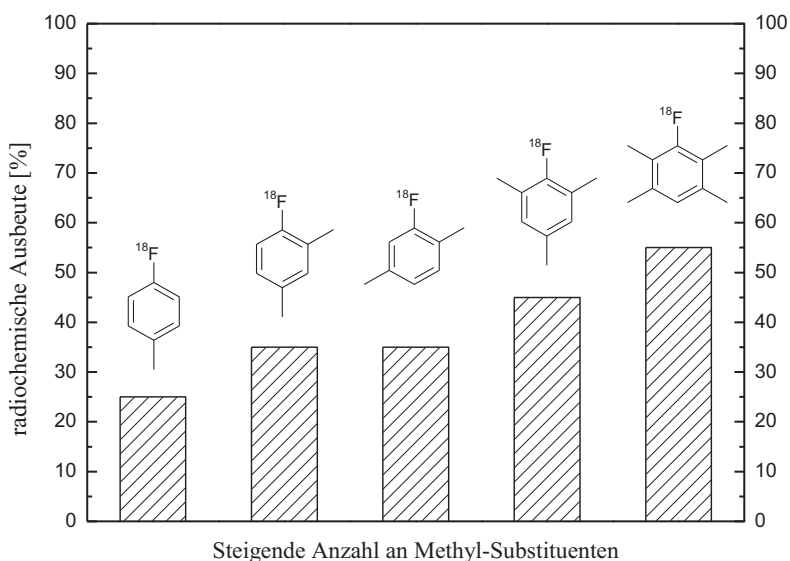


Abbildung 2: Ergebnisse der Markierung von Aryl(phenyl)iodoniumverbindungen mit steigender Anzahl von Methylgruppen am Arylring⁴⁰

Der Mechanismus der Substitution an Iodoniumverbindungen ist insbesondere aufgrund des *ortho*-Effektes umstritten.⁴¹⁻⁴⁴ Erste Modellvorstellungen gingen von einem bimolekularen, S_{N} -artigen Mechanismus aus,⁴² konnten den *ortho*-Effekt jedoch nicht hinreichend erklären.⁴³ Iodoniumsalze liegen im Festkörper vermutlich in einer T-förmigen Struktur (bzw. pseudo-

trigonal bipyramidal) vor, wie für Diphenyliodoniumchlorid mittels Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen werden konnte.⁴⁵ In einer derartigen Struktur nehmen die sterisch anspruchsvolleren Liganden die äquatorialen Positionen ein. Basierend auf dieser Struktur als Modell für den Übergangszustand und gestützt durch Untersuchungen an verschiedenen Iodoniumsalzen unter Einbeziehung anderer Halonium- und Sulfoniumsalze wurde die Modellvorstellung eines S_N -artigen Zerfalls (S_N -Kollaps) einer Zwischenstufe zugrunde gelegt, die aus dem angreifenden Nukleophil und dem Haloniumzentrum gebildet wurde (Abbildung 3).^{43,44} Die Annahme eines vorgelagerten, schnellen Austausches des (nukleophilen) Anions an Iodoniumsalzen vor deren Reaktion mit dem vorhandenen Anion konnte kürzlich für Fluorid als eintretendes Nukleophil durch NMR-Studien belegt werden.⁴⁶

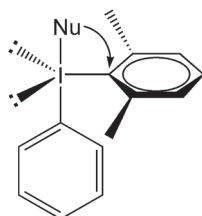
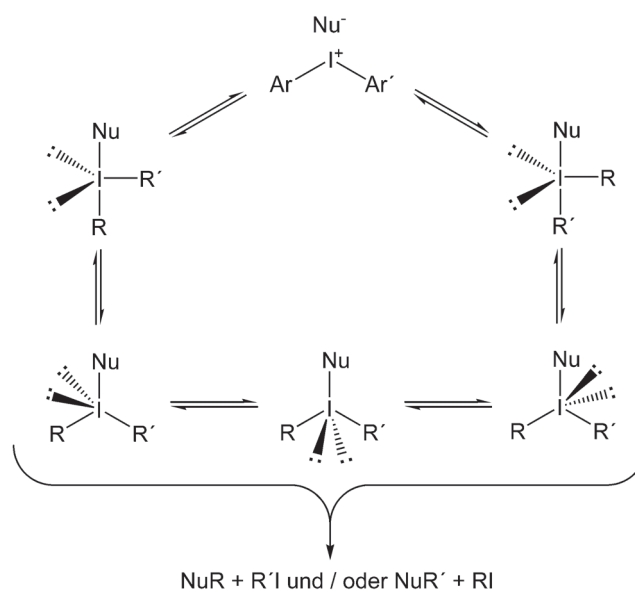


Abbildung 3: S_N -Kollaps Mechanismus nach Olah et al.⁴⁴ an einem (2,6-Dimethylphenyl)-phenyliodoniumsalz als Modell

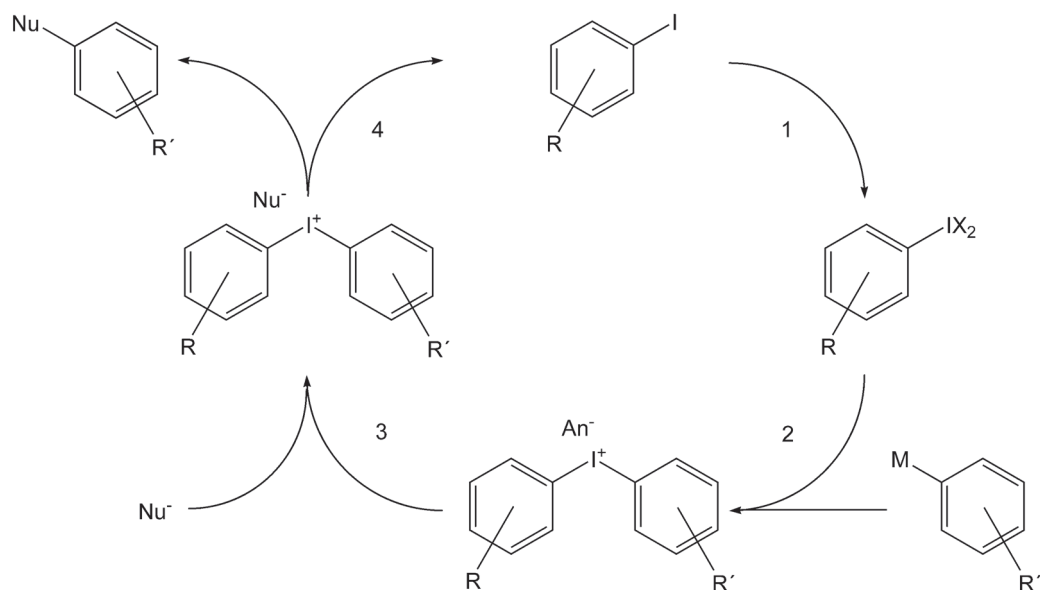
Diese Modellvorstellung krankt allerdings bereits daran, dass eine apical-äquatoriale Wechselwirkung in trigonal-bipyramidalen Komplexen symmetrieverboten ist.⁴¹ Zudem wird hierdurch nicht erklärt, weshalb die Stärke des *ortho*-Effektes, welcher sich im Verhältnis der beiden möglichen Substitutionsprodukte widerspiegelt, sowohl von der Natur des eintretenden Nukleophils, als auch von der Art des „Onium“-Halogens abhängt.⁴¹ Aus diesen Gründen haben Grushin et al. einen sogenannten „turnstyle“ Mechanismus vorgeschlagen. Hierbei wird angenommen, dass die Eliminierung des Produktes aus der tetragonal-pyramidalen Zwischenstufe einer Berry-Pseudorotation heraus stattfindet (Schema 10).⁴¹



Schema 10: „Turnstyle“ Mechanismus der nukleophilen Arylierung via Iodoniumsalze ⁴¹

Aus diesem Zustand ist eine Wechselwirkung mit beiden Arylringen möglich. Die bevorzugte Bindung des Nukleophils an das *ortho*-substituierte Aryl wird in diesem Modell damit begründet, dass die Eliminierung des sterisch anspruchsvolleren Arylrings aus der Struktur energetisch begünstigt ist. ⁴¹

Ohne weiter auf den Mechanismus einzugehen, wird die Produktbildung aus Iodoniumsalzen mittlerweile als reduktive Eliminierung bezeichnet. ^{47,48} Stang vergleicht die Reaktivität der Iod-III Verbindungen sogar mit derer einiger Übergangsmetalle wie z.B. Nickel, Palladium und Platin, aber auch Hg(II), Tl(III) und Pb(IV). ⁴⁹ Ordnet man die einzelnen Zwischenstufen einer Reaktionssequenz vom Iodaryl ausgehend bis zum fertigen Produkt entsprechend an, kann man eine Art „Quasikatalysezyklus“ formulieren (Schema 11 ; vgl. auch Schema 14). Betrachtet man Schritt 2 als eine Insertion in eine fiktive C-X Bindung statt als elektrophile Substitution an einer C-M Bindung, so könnte man diesen Schritt zusammengekommen mit der Oxidation in Schritt 1 als eine Art oxidative Addition ansehen. Schritt 3 wäre dann die Transmetallierung und Schritt 4 die reduktive Eliminierung. Bei diesen Betrachtungen sollte man aber nicht vergessen, dass, wenn auch meist in untergeordnetem Maße, konkurrierende radikalische Zersetzungen stattfinden. Außerdem ist es wahrscheinlich, dass stark elektronenarme Iodoniumsalze aufgrund der höheren Bindungspolarität zumindest zum Teil nach einem klassischen S_N-Ar Mechanismus reagieren.



Schema 11: Darstellung einer Nukleophil-Arylierungssequenz über Iodoniumsalze

(M, X: Hängen von der jeweiligen Iodoniumsynthese ab - siehe unten)

Ungeachtet der mechanistischen Details hat die Reaktion von Iodoniumsalzen mit [¹⁸F]Fluorid zwei Nachteile. Zum einen leidet die Reaktion häufig unter einer hohen Varianz bzw. niedrigen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Zweitens ist die Herstellung der Iodoniumsalze insbesondere im Fall komplexerer Verbindungen häufig schwierig bis unmöglich. Dies hat dazu geführt, dass die Iodoniumsalze seit ihrer Entdeckung als mögliche Vorläufer für radiofluorierte Verbindungen auf diesem Gebiet meist nur Teil mechanistischer Studien waren oder zur Herstellung einfacher Synthesebausteine für weitere Aufbausynthesen herangezogen wurden.⁵⁰

Mit dem Aufkommen neuer Synthesemethoden für Iodoniumsalze (vgl. 1.3.2) erlebt diese Chemie derzeit einen neuen Aufwind. Dies spiegelt sich in der deutlich gestiegenen Anzahl an Veröffentlichungen wieder, die die Darstellung von komplexen Radioliganden durch Direktmarkierungen an Iodoniumsalzen beschreiben. Einige Beispiele hierfür sind in Abbildung 4 zusammengestellt.

Eine weitere Schwierigkeit der ¹⁸F-Fluorierungen an Iodoniumsalzen liegt in der Vielzahl der Parameter, welche die Reaktion beeinflussen. Diese sind neben der Reaktionstemperatur, Reaktionszeit, Vorläuferkonzentration, Lösungsmittel und Aktivatorsystem, auch noch das Gegenion^{25,31,38}, die „Abgangsgruppe“^{25,38} und ein möglicher Einfluss von Additiven wie Radikalfängern⁴⁶ (incl. Konzentration derselben) oder gar ein Zusatz von Wasser. Da alle diese Parameter in einem komplexen Zusammenhang stehen, welcher bislang nicht systematisch erfasst wurde, sind die Ergebnisse unterschiedlicher Gruppen häufig scheinbar

widersprüchlich. Dies hat dazu geführt, dass heute zahlreiche Varianten zur Durchführung derartiger Reaktionen bekannt sind.⁵⁵

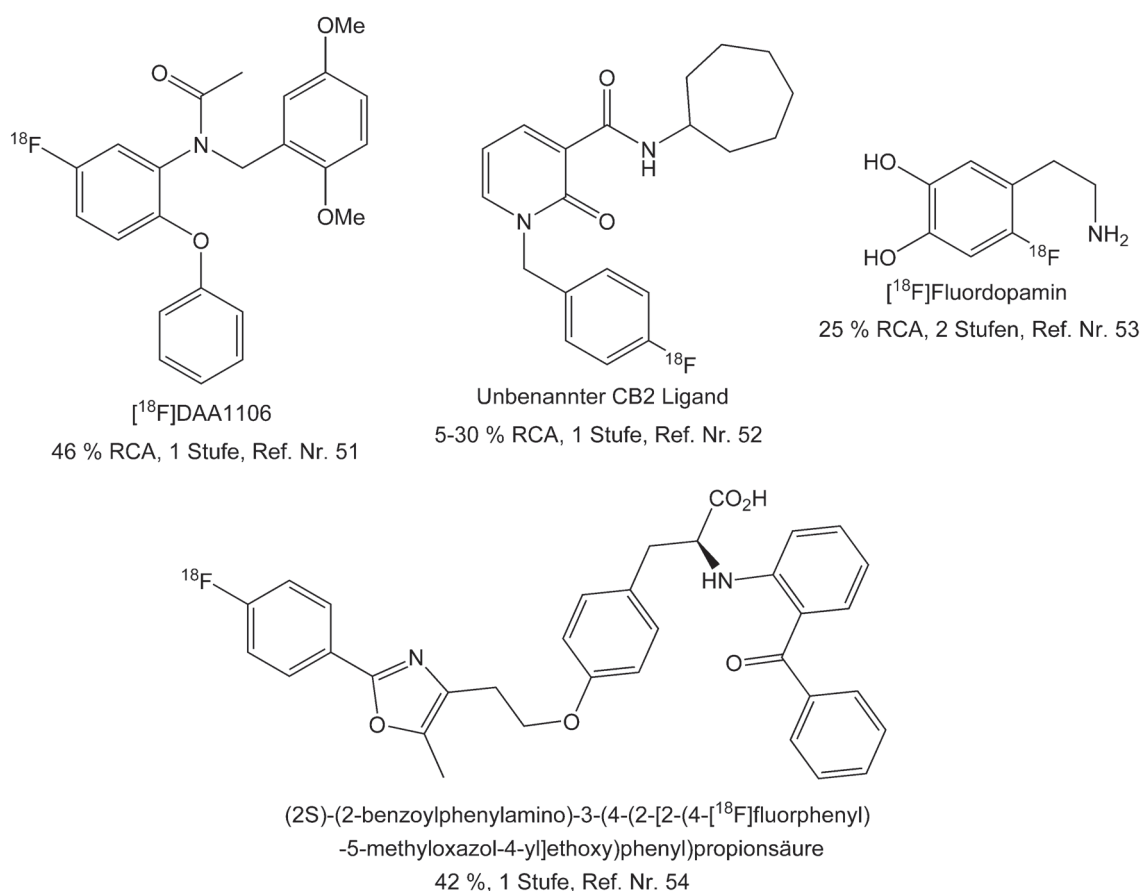
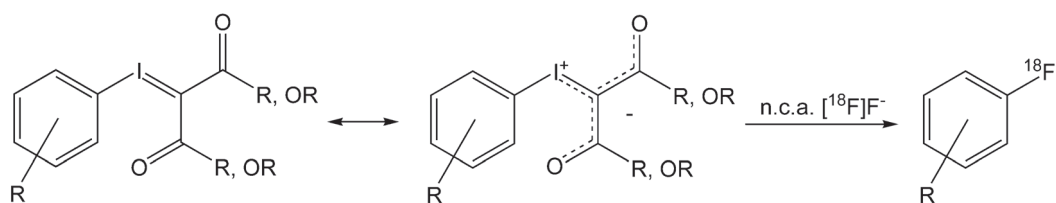


Abbildung 4: Komplexe ^{18}F -markierte Verbindungen aus Iodoniumsalzen⁵¹⁻⁵⁴

Trotz dieser Nachteile handelt es sich um eine vielversprechende Verbindungsklasse, welche möglicherweise die Lücke der fehlenden Direktmarkierungen zu elektronenreichen Fluoraromaten zu schließen vermag und dies, wie z.B. im Falle der Fluorhalogenbenzole, auch bereits teilweise erfüllt hat.^{31,50,55}

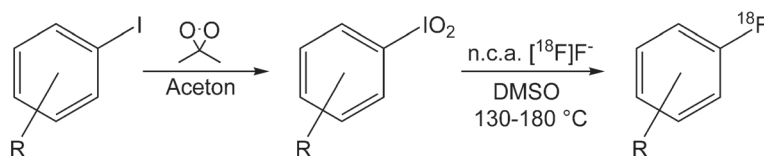
Eine weitere vielversprechende Verbindungsklasse unter den hypervalenten Verbindungen des Iods sind die Iodoniumylide. Kürzlich konnte von Satyamurthy und Barrio nachgewiesen werden, dass bestimmte Ylide, welche sich von 1,3-Diketonen oder 1,3-Diestern ableiten, ebenfalls zur Umsetzung mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid geeignet sind (Schema 12). Hierbei sind insbesondere die Ylide welche sich von 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dione (Meldrum's Säure) ableiten, interessant, da diese verhältnismäßig stabil sind und bei Markierungsreaktionen gute Ausbeuten liefern.²⁶ Die Umsetzung der Iodoniumylide erfolgt dabei unter vergleichbaren Bedingungen, wie sie bereits für die nukleophile Substitution oder für ^{18}F -Markierungen von Iodoniumsalzen vorgestellt wurden.⁵⁶



Schema 12: Reaktion von 2-Aryliodonium-1,3-dicarbonylmethyleniden mit $[^{18}\text{F}]$ Fluorid ⁵⁶

Derartige Reaktionen an Iodoniumyliden wurden allerdings bislang nicht systematisch untersucht. Der Mechanismus der Reaktion ist deshalb weitgehend unbekannt. Eine nahe-
liegende Vermutung wäre die Bildung einer Art Iodoniumfluorid unter gleichzeitiger Ausbil-
dung eines Alkoxidsalzes, welches dann analog den Iodoniumsalzen weiterreagiert.

Eine weitere Unterklasse der hypervalenten Iodverbindungen, deren Umsetzung mit n.c.a. $[^{18}\text{F}]$ Fluorid kürzlich von Satyamurthy und Barrio ⁵⁷ publiziert wurde, sind die Aryliod-V-
oxide (sog. Iodoxyaryle, Schema 13). Über diese Verbindungen können elektronenreiche
Aromaten allerdings nur mit niedriger Ausbeute radiofluoriert werden. Vielmehr stellen sie
eine Alternative zur etablierten Nitrogruppe als Abgangsgruppe da, welche aus
entsprechenden Iodverbindungen beispielsweise durch Oxidation mit Dimethyldioxiran
(DMDO) hergestellt werden können (Schema 13).⁵⁸



Schema 13: Herstellung und ^{18}F -Markierung von Iodoxyarylen ^{57,58}

1.2.5 Palladiumkatalytische Radiofluorierung

Kürzlich wurde von Watson et al. eine Palladium-katalysierte Methode zur Herstellung von
Fluoraromaten veröffentlicht.⁵⁹ Hierbei werden Arylhalogenide bzw. -triflate mit Caesium-
fluorid in Toluol zu den entsprechenden Fluoraromaten umgesetzt. Der Katalysator wird aus
[(Cinnamyl)PdCl]₂ oder [CodPd(CH₂TMS)₂] als Pd-Quelle und den Biarylphosphinliganden
BrettPhos oder *t*BuBrettPhos gebildet (Abbildung 5).⁵⁹

Mechanistisch verläuft die Reaktion analog den bekannten Pd-vermittelten C-C Bindungs-
knüpfungen. Zunächst wird aus einem Palladium Präkatalysator die aktive Katalysatorspezies
gebildet. Diese durchläuft die bekannten Schritte der oxidativen Addition (1) des Vorläufers,
der Transmetallierung (2) und der reduktiven Eliminierung (3) des Produktes (Schema 14).⁵⁹
Dieser Katalysezyklus konnte durch die Isolierung beider Arylpalladium-Zwischenstufen

bewiesen werden. Zudem konnte für die reduktive Eliminierung zum Arylfluorid aus Komplex (Schritt 3 in Schema 14) eine Kinetik erster Ordnung nachgewiesen werden,⁵⁹ was eine notwendige Voraussetzung für Arbeiten mit n.c.a. [¹⁸F]Fluorid wäre. Der Nachteil der Reaktion liegt allerdings in den für Radiofluorierungen zu langen Reaktionszeiten von 12 bis 24 Stunden. Diese lassen sich durch Verwendung eines großen Überschusses an Caesiumfluorid von bis zu 6 Äquivalenten bezogen auf das Aryltriflat auf 30 Minuten senken.⁵⁹ Hierdurch wird aber der Vorteil einer möglichen Verwendung von trägerarmem [¹⁸F]Fluorid als Ausgangsmaterial wieder aufgehoben. Dennoch stellt die Methode eine interessante Alternative zu den bekannten c.a. Radiofluorierungen dar.

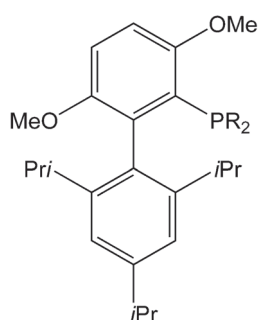
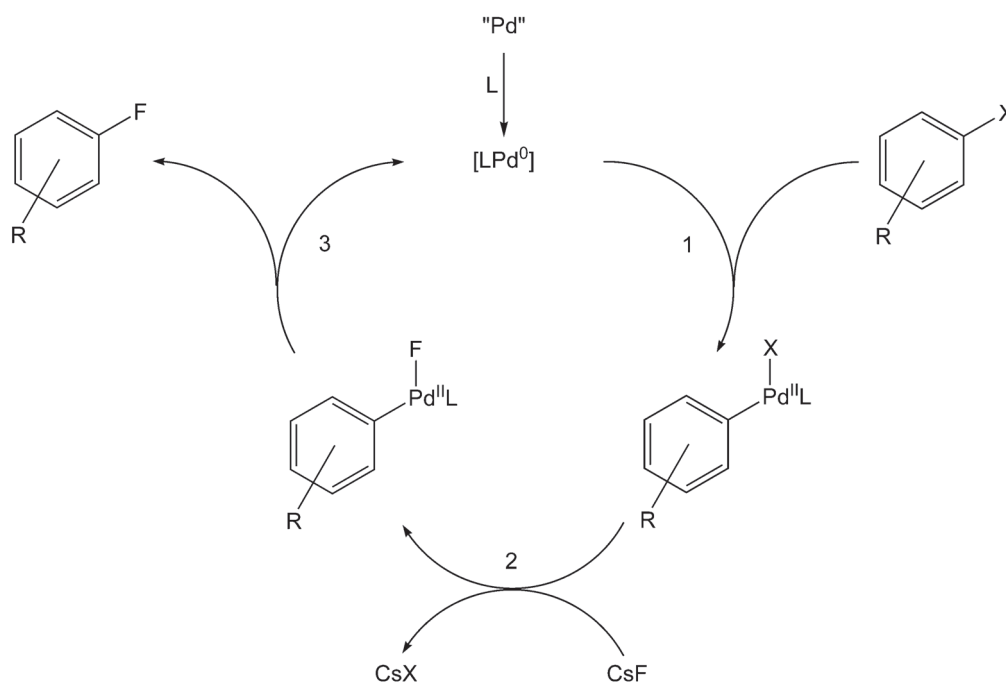


Abbildung 5: Liganden für Pd-katalysierte Fluorierungen

BrettPhos: R = Cyclohexyl; *t*BuBrettPhos: R = *tert*Butyl



Schema 14: Katalysezyklus der Pd-vermittelten Fluorierung⁵⁹

X = Cl, Br, I, OTf; L = BrettPhos, *t*BuBrettPhos

1.3 Herstellung von Iodoniumverbindungen

Im vorangegangenen Abschnitt wurde beschrieben, inwieweit sich einige der Klassen von hypervalenten (bzw. polyvalenten) Iodverbindungen zur Arylierung von n.c.a. [^{18}F]Fluorid eignen. In diesem Abschnitt wird auf die Synthese derartiger Verbindungen (1.3.2 und 1.3.3), sowie auf die Chemie einiger relevanter Vorstufen (1.3.1) eingegangen werden.

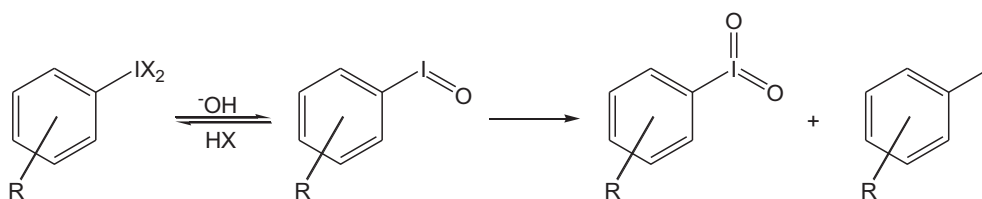
1.3.1 Die Chemie relevanter, hypervalenten Iodverbindungen

Organische Verbindungen mit hypervalentem Iod sind seit über 100 Jahren bekannt. Die erste Verbindung dieser Klasse war Phenyliodosodichlorid, welches von Willgerodt im Jahre 1885 durch Reaktion von Iodtrichlorid mit Iodbenzol hergestellt wurde.^{60,61} Seither wurden zahlreiche dieser Verbindungen aufgrund ihrer vielseitigen Chemie, beispielsweise als selektive Oxidationsmittel, als nützliche Arylierungsmittel in der chemischen Synthese oder als biologisch aktive Moleküle, hergestellt und untersucht und waren Thema vieler Übersichtsartikel^{31,60-64} und Monographien^{65,66}, wovon hier nur einige erwähnt sind. Eine Übersicht über die Chemie dieser Verbindungen befindet sich beispielsweise in „*The Chemistry of Functional Groups*“.³⁹

Eine allgemeine Einordnung kann zunächst über die Oxidationsstufe erfolgen. In organischen Verbindungen bildet Iod die Oxidationsstufen +I, +III und +V aus, wobei es sich bei ersteren um die normalen Iodorganyle handelt, in welchen Iod nur eine Bindung ausbildet und somit nicht hypervalent ist.

Unter den hypervalenten Iodverbindungen sind die Iod-III Verbindungen am besten untersucht. Einige dieser Verbindungen sind relevant für die Synthese von Diaryliodoniumverbindungen (IUPAC: Diaryl- λ^3 -iodane). Dies sind die Iodosylaryle (RIO), die [*bis*(Acyloxo)iod]aryle ($\text{ArI}(\text{O}_2\text{CR})_2$) (IUPAC: *bis*(Acyloxo)- λ^3 -iodanylaryl oder *bis*(Acyloxo)-aryl- λ^3 -iodane) und in beschränktem Maße die Dichloriod- und Difluoriodaryle (IUPAC: z.B. (Dichlor- λ^3 -iodanyl)aryl) und die Iodoxyaryle ArIO_2 .

Die Iodosylbasen selbst lagern sich unter Ausbildung langer $\text{O}-\text{I}^{\cdots}\text{O}-\text{I}^{\cdots}\text{O}-\text{I}$ Zickzack-Ketten zu amorphen Festkörpern wachsartiger Konsistenz zusammen. Sie sind nur unter Kühlung beständig und neigen bei Raumtemperatur dazu, in die korrespondierenden Iod V und Iod I Verbindungen zu disproportionieren (Schema 15).⁶⁶



Schema 15: Säure-Base-Reaktion und Disproportionierung von Iodosylbasen

(HX = Beliebige Säure; das chemische Verhalten von ArIX_2 hängt von der Stärke der Säure ab - siehe unten)

Mit schwachen Säuren reagieren sie unter Ausbildung der entsprechenden Aryliod-III-salze. Die Iodosobasen lassen sich durch Umkristallisation aus den entsprechenden Säuren in ihre Acyloxysalze überführen. So können beispielsweise *[bis(Acyloxo)iod]aryle* durch Umkristallisation ihrer korrespondierenden Iodosylbase aus Eisessig erhalten werden. Dieses Verfahren hat allerdings kaum Bedeutung, da die *[bis(Acyloxo)iod]aryle* wesentlich stabilere Vertreter der Iod-III Verbindungen sind und ihrerseits zur Darstellung der Iodosylbasen verwendet werden (siehe unten). Die Dichloride und Difluoride können durch Umsetzung der Iodosobase mit den wasserfreien Säuren in inerten Lösungsmitteln hergestellt werden. Ein geeigneteres Verfahren für die Darstellung der Dichloride ist allerdings die direkte Umsetzung der Iodaryle mit trockenem Chlorgas oder ICl_3 .

Die *[bis(Acyloxo)iod]aryle* sind im Allgemeinen die stabilsten Vertreter dieser Unterklasse an Iodanen. Sie können häufig ohne merkliche Zersetzung auch für lange Zeitperioden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gelagert werden.³⁹ Weniger stabil sind die Difluoride und Dichloride, welche bei längerem Stehen allmählich unter Freisetzung von F_2 bzw. Cl_2 zurück zu dem entsprechenden Iodaryl-Derivat dissoziieren. Mit stärkeren Säuren tritt eine andere Reaktivität in den Vordergrund.

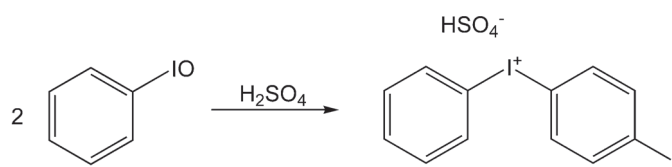
Durch starke Säuren, wie beispielsweise Trifluormethansulfonsäure oder Schwefelsäure, werden Iod-III Verbindungen in starke Elektrophile überführt, welche häufig sogar unter H-Substitution mit anderen Aromaten zu den entsprechenden Diaryliodoniumsalzen weiter reagieren. Diese Zwischenstufen sind so reaktiv, dass sie nicht isoliert werden können. Eine Ausnahme ist im Fall der Reaktion mit *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Hier bildet sich ein schwerlösliches *[Hydroxo(tosyloxo)iod]aryl* aus, ein Derivat des sogenannten Koser-Reagenz *[Hydroxo(tosyloxo)iod]benzol* (HTIB). Diese Verbindungen zeigen sowohl eine vielseitige Oxidationschemie, als auch stark elektrophile Eigenschaften. Abgesehen von einigen Ausnahmefällen sind diese Verbindungen eher stabil und können ebenfalls über längere Zeiträume

gelagert werden. Neben ihrer Bedeutung als selektive Oxidationsmittel handelt es sich um wichtige Zwischenstufen bei der Synthese von Iodoniumsalzen.

Die Darstellung von Iod-III Verbindungen erfolgt im Allgemeinen über entsprechende *bis*(Acyloxo)iod]aryle. Diese können über eine ganze Reihe von Oxidationsreaktionen hergestellt werden. Gängige Verfahren zur Herstellung von Diacetoxyiodarylen sind z.B. Oxidationen mit Natriumperborat ⁶⁷, -periodat ⁶⁸, -percarbonat ⁶⁹, Chromtrioxid ⁷⁰ oder Peressigsäure ^{71,72} in Essigsäure oder essigsauerm Medium. Analoge *bis*(Acyloxo)iod]aryle lassen sich hieraus durch Umkristallisation aus den entsprechenden Säuren herstellen. Ein indirektes Verfahren zum Austausch der Carboxylate verläuft über Iodosylbasen als Zwischenstufe. Hierbei wird zunächst die Iodosylbase durch Zugabe eines Hydroxides ausgefällt und in der nächsten Stufe durch Umsetzung mit einem Carbonsäureanhydrid wieder in ein entsprechendes *bis*(Acyloxo)iod]aryl überführt. Dieses indirekte Verfahren hat allerdings nur wenig Bedeutung und dient zur Darstellung von *bis*(Acyloxo)iod]arylen, die sich von „wertvollen“ Carbonsäuren ableiten.

1.3.2 Herstellung von Iodoniumsalzen

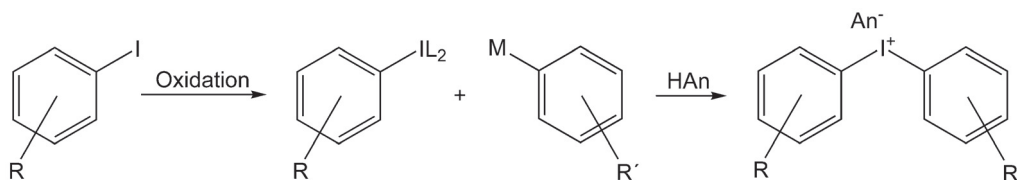
Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt erwähnt, reagieren Iod-III Verbindungen in Gegenwart starker Säuren zu Iodoniumsalzen, in welchen das Iod zwei C-I Bindungen ausbildet. Diese liegen dann als einfach geladene Kationen vor und bilden mit dem Anion der Säure das Iodoniumsalz. Die erste bekannte Verbindung dieser Klasse, welche zugleich auch die erste isolierte Haloniumverbindung überhaupt ist, war (4-Iodphenyl)phenyliodoniumhydrogensulfat, welches von Hartmann und Meyer im Jahre 1894 durch Kondensation von Iodosobenzol mit Schwefelsäure hergestellt wurde (Schema 16).⁷³



Schema 16: Darstellung von (4-Iodphenyl)phenyliodoniumhydrogensulfat ⁷³

Seither sind zahlreiche dieser Verbindungen auf verschiedenen Wegen hergestellt worden. Einige der wichtigsten Herstellungsmethoden sind kürzlich in einem Übersichtsartikel von Olofsson et al. zusammengefasst worden.⁴⁸ Die gezielte Synthese einer Iodoniumverbindung kann in drei Teilschritte gegliedert werden. Zunächst wird ein Iodaryl in eine geeignete Iod-

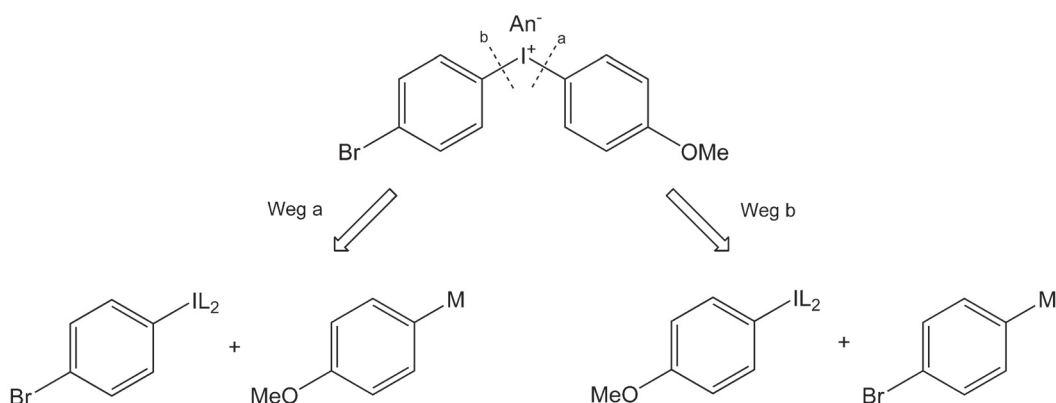
III Verbindung überführt, welche dann im zweiten Schritt in Gegenwart einer starken Säure durch elektrophilen Angriff auf einen zweiten Aromaten an selbigen gebunden wird (Schema 17). In einem (optionalen) dritten Schritt kann das Anion noch ausgetauscht werden.



Schema 17: Allgemeine Darstellung einer Iodoniumverbindung

L = Anionischer Ligand

Die Möglichkeiten zur Darstellung geeigneter Iod-III Vorstufen wurden im vorangegangenen Abschnitt behandelt. Wie dort bereits erwähnt, reagieren Iod-III Verbindungen in Gegenwart starker Säuren elektrophil. Bei der Kopplung der Iodoniumverbindung handelt es sich also um einen elektrophilen Angriff des Iods auf den zweiten Aromaten unter Substitution der Abgangsgruppe M. Als solche kommen verschiedene Metallorganyle (Stannane, Mercurate, Boronsäuren), aber auch Wasserstoff selbst in Frage. Unter vorsichtiger Einstellung der Reaktionsbedingungen (niedrige Temperatur, langsame Zugabe der Säure) erfolgt dieser Angriff auch unter H-Substitution mit hoher Regioselektivität. Bei elektronenreichen Aromaten, wie z.B. Anisol findet dieser in der *para*-Position und bei elektronenarmen Aromaten, wie beispielsweise Nitrobenzol, in der *meta*-Position statt. Bei Thiophen erfolgt der Angriff in der 2-Position.^{38,74}



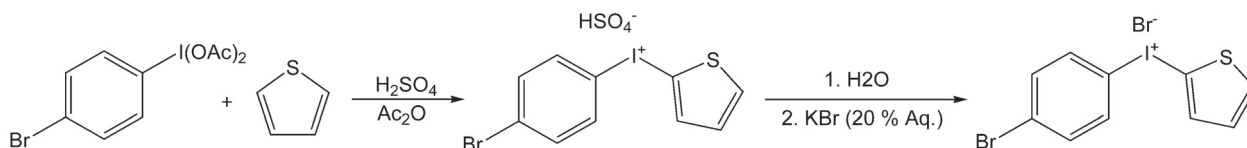
Schema 18: Syntheseplanung bei der Herstellung von unsymmetrischen Iodoniumsalzen

(M = H, SiMe₃, B(OH)₂, SnMe₃, SnBu₃; An⁻ = TsO⁻, TfO⁻, Cl⁻, Br⁻, BF₄⁻)

(L = Anionischer Ligand)

An dieser Stelle ist es sinnvoll, einige grundlegende Überlegungen anzustellen. Grundsätzlich kann die Herstellung eines gegebenen Iodoniumsalzes auf drei Wegen erfolgen, von denen zwei in Schema 18 dargestellt sind. Zur sprachlichen Vereinfachung wird das angreifende Iod-III-Aryl im Folgenden mit „Fragment 1“ und der durch dieses angegriffene Aromat mit „Fragment 2“ bezeichnet (ggf. auch nur „Fragment“).

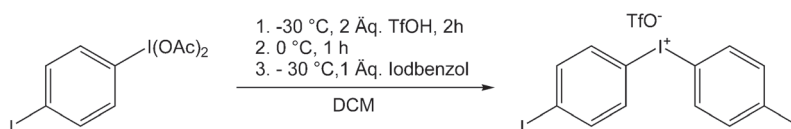
Da es sich bei dem Angriff von Fragment 1 auf Fragment 2 um einen elektrophilen Angriff handelt, ist es im Falle unsymmetrischer Verbindungen sinnvoll, das elektronenärmere Fragment den Angriff auf das elektronenreichere ausführen zu lassen (Weg a). Insbesondere durch einige kürzlich publizierte Verfahren (vgl. weiter unten) ist es aber auch möglich, diese „natürliche Reaktivität“ umzukehren und das elektronenreichere Fragment den Angriff ausführen zu lassen (Weg b). Im Falle symmetrischer Iodoniumverbindungen ist es teilweise auch möglich, eine geeignetes anorganisches Iod-III Elektrophil direkt in einer „Iodierungs-Iodonium Kupplungssequenz“ umzusetzen (Weg c, nicht in Schema 18 dargestellt). Dieser Weg ist allerdings nur in Ausnahmefällen von Belang und wird hier nicht im Detail behandelt. Eine repräsentative Prozedur für die Darstellung von Iodoniumsalzen auf klassischem Weg ist die Schwefelsäure-induzierte Kopplung von Diacetoxyiodarylen zu Iodoniumhydrogensulfaten mit anschließender Anionenmetathese zu den entsprechenden Halogeniden, wie dies anhand der Darstellung von (4-Bromphenyl)(2-thienyl)iodoniumbromid in Schema 19 gezeigt ist.^{38,74} Um die Reaktion regioselektiv zu gestalten, sollte die Säure langsam unter Kühlung zugetropft werden. Wenn es sich bei Fragment 2 um einen elektronenreichen Aromaten handelt, ist unbedingt eine Kühlung erforderlich, da ansonsten viele Nebenreaktionen ablaufen. Zur Durchführung der Anionenmetathese wird das Reaktionsgemisch zunächst mit Wasser (in Form von Eis) verdünnt und anschließend mit einer konzentrierten Alkali-halogenid Lösung versetzt. Hierbei bedient man sich der geringen Löslichkeit der Iodonium-halogeniden im wässrigen Milieu.



Schema 19: Darstellung von (4-Bromphenyl)(2-thienyl)iodoniumbromid

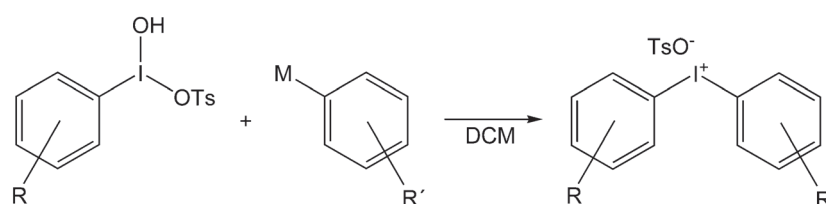
Einige Iodoniumsulfonate können auch auf direktem Weg ohne eine zusätzliche Anionenmetathese hergestellt werden. Zur Herstellung von Triflatsalzen eignet sich die Synthese nach Kitamura et al.⁷⁵, bei der das Elektrophil ausgehend von einem Diacetoxyiodaryl bei -30 °C in

Dichlormethan (DCM) durch Zugabe von Trifluormethansulfonsäure gebildet und anschließend unter weiterer Kühlung mit dem zweiten Fragment zum entsprechenden Iodoniumtriflat gekoppelt wird. Dieser Prozess ist in Schema 20 am Beispiel der Synthese von 4,4'-Diioddiphenyliodoniumtriflat dargestellt. Ein Nachteil dieser Methode ist die extrem hohe Reaktivität des Intermediates, welche unter Umständen, insbesondere wenn an elektronenreiche Fragmente gekoppelt wird, zu einer völlig unspezifischen Reaktivität führen kann.



Schema 20: Darstellung von 4,4'-Diioddiphenyliodoniumtriflat ³¹

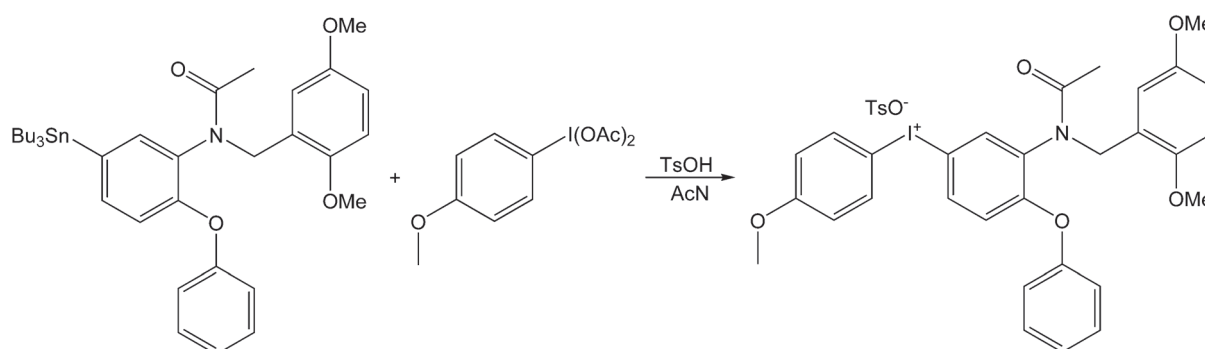
Einige Prozeduren greifen hier auf Derivate von Kosers Reagenz als Elektrophil zurück. Diese können aus den entsprechenden Diacetaten durch Umsetzung mit *para*-Toluolsulfonsäure (TsOH) hergestellt, als Feststoff isoliert, durch Umkristallisation aufgereinigt und anschließend mit Trialkylsilanen ⁷⁶, Boronsäuren ⁷⁷ oder Trialkylstannanen ⁷⁸ zu den entsprechenden Iodoniumtosylaten umgesetzt werden (Schema 21). Diese Art der Synthese vereint verschiedene Vorteile. Zum einen verläuft die Reaktion aufgrund der Demetallierung regiospezifisch. Weiterhin kann auf den „direkten“ Einsatz einer starken Säure verzichtet werden, was das Substratspektrum erweitert, und das Produkt kann in den meisten Fällen durch einfache Fällung in ausreichender Reinheit abgetrennt werden, da lediglich die Abgangsgruppe und Hydroxid als Nebenprodukte entstehen.



Schema 21: Synthese von Iodoniumtosylaten mit [Hydroxo(tosyloxy)iodo]arylen unter Demetallierung (M = B(OH)₂, SnR₃, SiR₃) ⁷⁶⁻⁷⁸

Von dieser Reaktion sind noch zwei wichtige Varianten zu nennen. Erstens kann die Reaktivität von Iod-III Verbindungen durch den Zusatz von Perfluoralkoholen, insbesondere Trifluoroethanol (TFE), gesteigert werden, was in vielen Fällen auch eine direkte Substitution von Wasserstoff ermöglicht bzw. die Ausbeute der Reaktion deutlich verbessert ⁷⁹ (vgl. auch

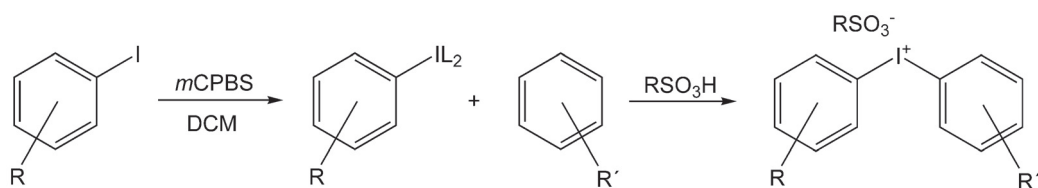
Eintopfreaktionen). In einer weiteren Variante nach Zhang et al.⁵¹ wird ein Tributylstannan mit einer Diacetoxyiodverbindung zusammen vorgelegt und das Gemisch erst durch anschließende Zugabe von TsOH zur Reaktion gebracht. Hierbei wird das Derivat von Kosers Reagenz erst *in situ* erzeugt, wodurch auch instabile [Hydroxo(tosyloxo)iod]aryle, wie z.B. 2-[Hydroxo(tosyloxo)iod]thiophen oder 4-[Hydroxo(tosyloxo)iod]anisol gekoppelt werden können (Schema 22).⁵¹ Der besondere Vorteil dieser Variante liegt darin, dass so eine „inverse Reaktivität“ erzeugt werden kann (siehe Schema 18, Weg b). Die elektronenreicheren Fragmente liegen hier in oxidiert Form vor und generieren das Elektrophil, welches dann das „elektronenärmere“^{III}, aber als Trialkylstannan dennoch reaktivere, Fragment angreift. Diese Variante hat besondere Bedeutung, da sie einen Zugang zu unsymmetrischen Iodoniumverbindungen erlaubt, ohne dass das elektronenärmere Fragment zunächst oxidiert werden muss. Dieser Fall liegt immer dann vor, wenn eine unsymmetrische, komplexe Iodoniumverbindung als Vorläufer für eine Radiofluorierung (oder allgemein zur Reaktion mit einem Nukleophil) dienen soll. Deshalb hat diese Variante große Bedeutung für die Herstellung komplexer Markierungsvorläufer.



Schema 22: Variante zur Synthese von Iodoniumverbindungen nach Zhang et al.⁵¹

Eine besonders einfache Möglichkeit zur Darstellung von Iodoniumsalzen bietet eine Reihe von Eintopfverfahren, welche von Bielawski et al.⁸⁰⁻⁸² entwickelt wurden. Zur Veranschaulichung dieser Prozeduren ist die sequentielle Variante am besten geeignet. Hierbei wird zunächst ein Fragment 1 mittels *meta*-Chlorperoxobenzoesäure (*m*CPBS) zur entsprechenden, nicht weiter spezifizierten Iod-III Verbindung oxidiert, anschließend durch Zugabe verschiedener Säuren (TsOH oder TfOH) in ein Elektrophil überführt und abschließend an das zweite Fragment gekoppelt.

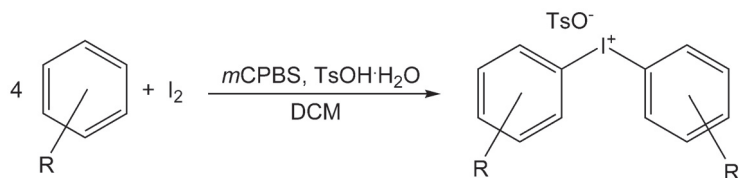
^{III} Da das Stannan als Metallorganyl eine höhere Elektronendichte hat, als die entsprechende H-substituierte Verbindung, ist der Begriff elektronenärmer hier in Bezug auf die unsubstituierte Verbindung zu sehen.



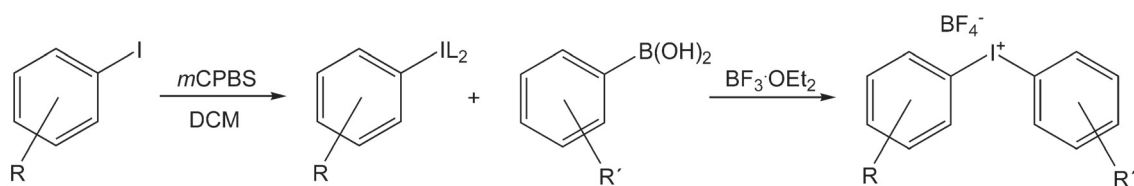
Schema 23: Eintopfsynthese von Iodoniumsulfonaten ($R = \text{CF}_3$ oder 4-Tolyl)⁸⁰⁻⁸²

Diese Prozedur kann in verschiedenen Varianten durchgeführt werden. In der einfachsten Variante werden die Fragmente gemäß ihrer „natürlichen Reaktivität“ (vgl. oben) gewählt und die Iodoniumverbindung schlicht durch Zusammengeben aller Komponenten unter Kühlung und anschließender langsamer Erwärmung gebildet. Hierbei ist die Regioselektivität bezüglich des Fragments 2 allerdings vorgegeben (meist *para*). Im Falle von symmetrischen Iodoniumsalzen kann diese Prozedur sogar ausgehend von elementarem Iod durch direkte H-Substitution an den Fragmenten erfolgen (Schema 24).⁸⁰

Weitere Variationen dieser Prozedur beinhalten erhöhte Temperaturen zur Durchführung der Oxidation, TFE zur Erhöhung der Reaktivität der Iod-III Spezies und die Verwendung von BF_3 -Etherat zur Direktsynthese von Iodoniumtetrafluoroboraten (Schema 25).⁸³



Schema 24: Eintopfsynthese von Iodoniumtosylaten aus Arylen und elementarem Iod⁸⁰



Schema 25: Eintopfsynthese von Iodoniumtetrafluoroboraten unter Verwendung von Boronsäuren⁸³

Durch Verwendung der sequentiellen Prozedur und unter Verwendung von Boronsäuren in Fragment 2 kann hierdurch eine Art fließender Übergang zur Iodoniumsynthese nach Carroll et al.⁷⁷ (vgl. Schema 21) gesehen werden. Zudem können über diese Methode auch alle Regioisomere regiospezifisch hergestellt werden. Die durch Oxidation mit *m*CPBS

gebildeten, unspezifizierten Iod-III Intermediate können auch durch Zugabe von TsOH als Derivate von Kosers Reagenz ausgefällt und abgetrennt werden.⁸⁴

1.3.3 Herstellung von Iodoniumyliden

Aryliodoniumylide können als innere Salze einer Iodosobase und einer C-H aciden Verbindung aufgefasst werden. Als solche eignen sich beispielsweise 1,3-Disulfonmethanide, 1,3-Dicarbonylverbindungen oder ähnliche Substanzen. Einige Beispiele sind in Abbildung 6 gegeben.

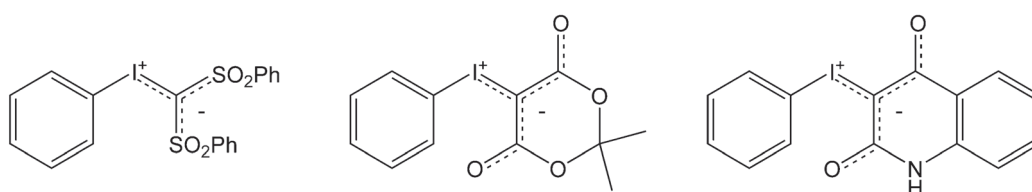
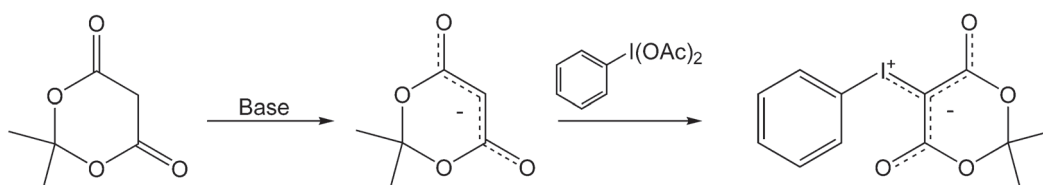


Abbildung 6: Verschiedene Iodoniumylide

Die erste Verbindung dieser Klasse wurde von Gudriniece et al. im Jahre 1957 aus Iodosobenzoldifluorid und Dimedon hergestellt.^{85,86} Für die Synthese der Ylide, welche sich von 1,3-Dicarbonylverbindungen ableiten, sind verschiedene Synthesen beschrieben worden. Diese folgen alle demselben Schema und unterscheiden sich nur in der Wahl des Lösungsmittels (ACN, DCM, EtOH), den Reaktionszeiten, der Base (KOH oder K₂CO₃) und der Abtrennung des Produktes.^{87,88} Allen gemein ist, dass zunächst die Dicarbonylverbindung im basischem deprotoniert wird und das gebildete Carbanion anschließend mit einer Diacetoxyiodverbindung zum Produkt gekoppelt wird (Schema 26).



Schema 26: Darstellung von Iodoniumyliden

2. Zielsetzung

Die Herstellung komplexer Radiotracer für PET-Studien erfordert effiziente und schnelle Herstellungsverfahren für organische Moleküle unter trägerarmen (n.c.a.) radiochemischen Bedingungen. Nach wie vor besteht ein Bedarf an effektiven Verfahren zur Knüpfung von C-F Bindungen an elektronenreichen Aromaten, ausgehend von n.c.a. [^{18}F]Fluorid. Eine Möglichkeit, dies zu realisieren, liegt in der Verwendung von Iodoniumverbindungen als Vorläufer für die Radiofluorierung.

Eine Zielsetzung dieser Arbeit war die Herstellung von komplexen Iodoniumverbindungen als Vorläufer für die Fluorphenoxyderivate 4-((3-[^{18}F]Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin und 4-((4-[^{18}F]Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin, welche als Liganden des Serotonin- und Norepinephrin-Wiederaufnahmetransporters potentielle Antidepressiva sind. Die Radiosynthese dieser Verbindungen sollte einschließlich der Entfernung einer für den Piperidinring erforderlichen Schutzgruppe nicht mehr als zwei Stufen umfassen.

Hierzu sollten zunächst verschiedene moderne Verfahren für die Herstellung der Vorläufermoleküle getestet werden. Anschließend sollte dann die Radiofluorierung, ausgehend von n.c.a. [^{18}F]Fluorid, und eine Entschützung durchgeführt und optimiert werden, um die Produkte für weitere präklinische Studien hinsichtlich ihrer Eignung als Radioliganden bereitzustellen.

Darüber hinaus sollten verschiedene Vorläufermoleküle für den vielseitigen Synthesebaustein 4-[^{18}F]Fluoriodbenzol in Form von Iodoniumverbindungen hergestellt werden. Im Vordergrund stand hierbei insbesondere auch eine Vereinfachung der bereits literaturbekannten Synthese von *bis*(4-Iodphenyl)iodoniumsalzen.

Weiterhin sollte ein neuartiges, Palladium-katalysiertes Verfahren zur Fluorierung von Aromaten hinsichtlich seiner Eignung für Radiofluorierungen getestet werden. Hierzu war zunächst ein geeigneter Versuchsablauf zu entwickeln, welcher die Durchführung der Reaktion unter radiochemischen Bedingungen ermöglichte. Im Anschluss daran sollten systematische Untersuchungen hinsichtlich des Anwendungsspielraumes der Reaktion durchgeführt werden.

Für den Nachweis der markierten Produkte sowie der Bestimmung ihrer radiochemischen Ausbeuten waren bei allen untersuchten Reaktionen geeignete chromatographische Bedingungen für die Radioanalytik etwaiger Zwischenprodukte und der Endprodukte selbst, sowie deren Isolierung zu entwickeln.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Synthese von Iodoniumsalzen als Vorläufer für 4- ^{18}F Fluoriodbenzol

Wie in der Einleitung bereits dargelegt wurde, handelt es sich bei 4- ^{18}F Fluoriodbenzol um einen vielseitigen Synthesebaustein, welcher als Ausgangsmaterial für zahlreiche metallorganische Kupplungsreaktionen verwendet werden kann (vgl. Abschn. 1.2.3, Schema 7). Aus diesem Grund wurden verschiedene Salze der Iodoniumkationen 4,4'-Diioddiphenyliodonium **1**, (4-Iodphenyl)(2-thienyl)iodonium **2** und (4-Iodphenyl)(4-methoxyphenyl)iodonium **3** hergestellt (Abbildung 7). Salze von **1** und **2** sind literaturbekannt und wurden über Kupplung von Iodysulfat ((IO) $_2$ SO $_4$) und Iodbenzol ³¹ sowie über Schwefel- bzw. Sulfonsäure-induzierte Kupplung von 4-Iod-1-diacetoxiodbenzol und Iodbenzol ³¹ bzw. Thiophen ³⁸ hergestellt. Zielsetzung war neben der Herstellung der Vorläufer eine Vereinfachung von deren Synthese. Im Vordergrund standen hierbei die Salze der Verbindung **1**, da hier die besten Ergebnisse bei Markierungsreaktionen mit ^{18}F Fluorid zu erwarten waren.³¹

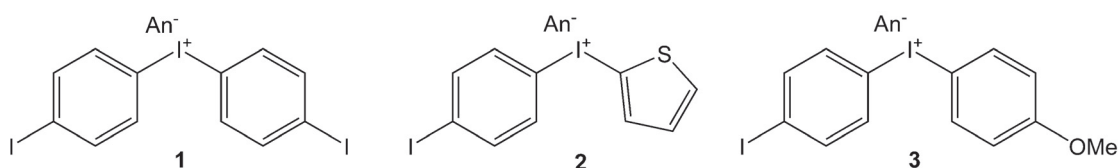
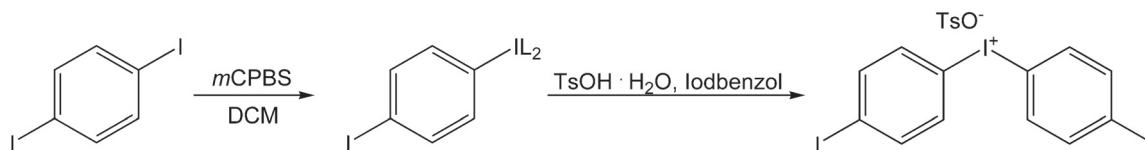


Abbildung 7: Zielverbindungen (An = TsO⁻ (a), TfO⁻ (b), Br⁻ (c))

Zunächst wurde *bis*(4-Iodphenyl)iodoniumtriflat **1a** über eine Eintopfsynthese aus 1,4-Diiodbenzol und Iodbenzol hergestellt. Hierfür wurde eine sequentielle Prozedur verwendet (vgl. 1.3.2 Schema 23), da ansonsten eine konkurrierende Oxidation von Iodbenzol und anschließende Reaktion mit sich selbst zu (4-Iodphenyl)phenyliodoniumtosylat erwartet wurde. Hierzu wurde zunächst 1,4-Diiodbenzol über einen längeren Zeitraum mit *m*CPBS in DCM oxidiert und anschließend mit TsOH und Iodbenzol weiter zum Produkt umgesetzt (Schema 27).



Schema 27: Darstellung von 4,4'-Diioddiphenyliodoniumtosylat über sequentielle Eintopfsynthese

Die Nebenreaktion ließ sich aber trotz Anwendung der sequentiellen Prozedur nicht unterdrücken. Die Ursache hierfür lag vermutlich in einer unvollständigen Oxidation des 1,4-Diiodbenzols durch die *m*CPBS, deren Reste dann mit Iodbenzol unter Bildung des Nebenproduktes weiterreagierten. Auch die Verwendung längerer Reaktionszeiten für die Oxidation oder die Durchführung selbiger bei 40 °C führten hier zu keiner Verbesserung.

Da die Eintopfsynthese zur Herstellung von **1a** keine brauchbaren Ergebnisse lieferte, wurde als Alternative die Oxidation von 1,4-Diiodbenzol mittels Peressigsäure zu 4-Iod-1-diacetoxiodbenzol durchgeführt. Hierzu wurde 1,4-Diiodbenzol mit 40 %iger Peressigsäure (in Essigsäure) auf genau 40 °C erwärmt und für mehrere Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Da keine Umsetzung eintrat (ermittelt über Dünnschichtchromatografie (DC)) wurde das Reaktionsgemisch anschließend gemäß Wüst und Kniess³¹ zum Rückfluss erhitzt.

Das Produkt dieser Reaktion war ein weißes Pulver mit leichtem Gelbstich, welches bei ca. 220 °C unter Zersetzung schmilzt und in keinem getesteten Lösungsmittel vollständig löslich war. Eine Umkristallisation aus Essigsäure scheiterte ebenfalls an der Unlöslichkeit, jedoch wurde die Färbung hierdurch entfernt. Aufgrund der niedrigen Löslichkeit konnte auch keine NMR Analyse durchgeführt werden. Eine massenspektroskopische Analyse ergab mit einem Peak bei $m/z = 346,84$ $[4\text{-Iodphenyl-1-IO}]^+$ (neben einigen Verunreinigungen) allerdings Hinweise auf das erwartete Produkt 4-Iod-1-diacetoxiodbenzol. Die Unlöslichkeit in Verbindung mit der Zersetzung oberhalb von 200 °C ist ein typisches Verhalten von Iodoxyverbindungen.⁶⁶

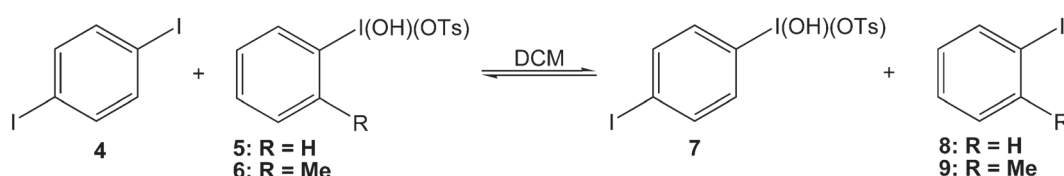
Eine Elementaranalyse ergab tatsächlich einen zu hohen Sauerstoffgehalt der Verbindung (Tabelle 3), was ein eindeutiges Indiz für eine Überoxidation ist. Zu einem ähnlichem Ergebnis kam auch Willgerodt 1894 bei dem Versuch, 4-Iod-1-diacetoxiodbenzol durch Behandlung von 4-Iod-1-(dichloriod)benzol mit kochender Essigsäure herzustellen. Seine Vermutung war, dass es sich bei dem erhaltenen Produkt um eine Mischung aus 1,4-*bis*-(Diacetoxiod)benzol und 4-Iod-1-iodoxybenzol handelte.⁸⁹ Diese Vermutung ist auch hier plausibel, da sie sowohl den hohen Schmelzpunkt, als auch die Abweichungen in der Elementaranalyse erklären kann (Tabelle 3). Die nahezu völlige Unlöslichkeit dieser Mischung in den gängigen Lösungsmitteln wie Essigsäure, Wasser, Chloroform, Benzol und Alkohol (hier nur schwer löslich) wurde von Willgerodt⁸⁹ ebenfalls beschrieben.

Tabelle 3: Zusammensetzung und Schmelzpunkte verschiedener möglicher Oxidationsprodukte von 1,4-Diiodbenzol

Verbindung	Gew. % C	Gew. % H	Gew. % O	Schmelzpunkt
Produkt	27,35 ± 0,03	2,72 ± 0,02	21,33 ± 0,04	ca. 220 °C
4-Iod-1-diacetoxiodbenzol	26,81	2,25	14,29	215 °C ⁸⁹
1,4- <i>bis</i> (diacetoxiod)benzol	29,70	2,85	22,61	232 °C (Zers.) ⁸⁹
4-Iod-1-iodosylbenzol	20,83	1,17	4,63	120 °C ⁸⁹
4-Iod-1-iodoxybenzol	19,91	1,11	8,84	232 °C (Explosion) ⁸⁹

Als weiterer Test wurde mit einem Teil des nicht identifizierten Produktes eine Synthese von **1a** mit Trifluormethansulfonsäure (TfOH) nach den von Wüst und Kniess beschriebenen Bedingungen durchgeführt.³¹ Hierbei zeigte sich, dass das gewünschte Produkt nur als „Nebenprodukt“ entstand ($m/z = 532.85 [M-TfO]^+$). Das Hauptprodukt hatte mit einem m/z -Wert von 563.67 eine um 32 Einheiten zu hohe Masse, was ebenfalls für eine Überoxidation spricht.

Aufgrund der oben beschriebenen Schwierigkeiten wurde ein anderer Weg in Betracht gezogen. Nach Koser und Wettach⁹⁰ kann 4-Iod-1-[hydroxo(tosyloxo)iod]benzol (*p*-IHTIB, **7**), ein geeigneter Vorläufer für 4,4'-Diioddiphenyliodoniumtosylat, über einen Ligandenaustausch mit Kosers Reagenz (HTIB, **5**) an 1,4-Diiodbenzol hergestellt werden. Hierzu werden beide Verbindungen in DCM über einen längeren Zeitraum (bis zu 7 Tage) unter Rühren umgesetzt (Schema 28).



Schema 28: Darstellung von *p*-IHTIB über Ligandenaustausch⁹⁰

In einer ersten Testreaktion konnte die Zielverbindung **7** über das beschriebene Verfahren dargestellt werden. Hierbei zeigte sich allerdings, dass beide [Hydroxo(tosyloxo)iod]aryle im verwendeten Lösungsmittel DCM unlöslich waren. Deshalb war das Rohprodukt noch stark mit HTIB verunreinigt und musste über mehrfache Umkristallisation aufgereinigt werden.

In einer weiterentwickelten Ligandenaustauschreaktion verwendeten Carman und Koser⁹¹ 2-Methyl-1-[hydroxo(tosyloxo)iod]benzol (*o*-MeHTIB, **6**) als Austauschreagenz. Da dieses in DCM löslich ist und nur das gewünschte Produkt als Feststoff ausfällt, wurden auf diesem

Weg bessere Ergebnisse erzielt. Über die Reaktion konnte das Produkt in bis zu 98 % Ausbeute, allerdings noch leicht mit dem Edukt **6** verunreinigt, dargestellt werden. Diese Verunreinigung wurde durch Umkristallisation aus Acetonitril/Methanol (80:20) entfernt, wodurch die Ausbeute allerdings auf 69 % verringert wurde. Nach der Umkristallisation waren noch signifikante Mengen des Produktes in der Mutterlauge nachweisbar. Dennoch wurde auf eine weitere Optimierung der Abtrennung verzichtet. Bei der Umkristallisation ist zu beachten, dass Derivate von Kosers Reagenz in Methanol nur begrenzt stabil sind und das Produkt somit möglichst schnell wieder von der Mutterlauge abzutrennen ist. In vielen Fällen konnte **7** allerdings auch ohne weitere Aufreinigung zur weiteren Synthese von Iodoniumverbindungen verwendet werden.

Zur Herstellung der Iodoniumverbindungen **1-3** als Tosylatsalze wurde **7** analog der Prozedur von Carroll et al.⁷⁷ zusammen mit den entsprechenden Boronsäuren umgesetzt (vgl. 1.3.2 Schema 21). Über diese Umsetzung konnte die Verbindung **2a** mit einer Ausbeute von 72 % und **3a** mit einer Ausbeute von 68 % hergestellt werden. Verbindung **1a** wurde jedoch nur in einer Ausbeute von 27 % gebildet.

Alternativ wurde auch die Umsetzung von **7** mit Thiophen bzw. Anisol unter direkter H-Substitution untersucht. Im Fall von Thiophen wurde kein Umsatz, im Fall von Anisol maßgeblich die Bildung eines unbekannten Nebenproduktes beobachtet. Wurde die Reaktion allerdings in Mischungen aus 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) und DCM durchgeführt, konnte das Produkt in 89 % (**2a**, 60:40 DCM/TFE) und 90 % (**3a**, 50:50 DCM/TFE) Ausbeute isoliert werden. Hierbei trat bei **3a** allerdings eine Färbung auf (beige; Produkt ist normalerweise weiß). Analytisch war das Produkt identisch mit dem, welches nach Carroll et al. hergestellt wurde und nicht gefärbt war. Die Färbung hatte auch keinen Einfluss auf die Ausbeute bei anschließend ausgeführten Radiofluorierungen. Trotzdem wurde eine weitere Synthese der Verbindung mit nur einem geringen Anteil von TFE im Lösungsmittel (97:3 DCM/TFE) getestet. Unter diesen Bedingungen wurde das Produkt ohne Färbung mit einer Ausbeute von 68 % als weißer Feststoff isoliert.

Umsetzungen von **7** mit Iodbenzol in 50:50 DCM/TFE führten zu keiner Produktbildung und die Ausbeute der Reaktion mit 4-Iodphenylboronsäure ließ sich in diesem Lösungsmittel ebenfalls nicht steigern. Also wurde die Umsetzung in reinem TFE getestet. Dies führte allerdings zur zusätzlichen Bildung eines Nebenproduktes, welches in der massenspektrometrischen Analyse ein Signal bei $m/z = 450,90$ ergab. Vermutlich handelt es sich hierbei um (4-Iodphenyl)(phenylboronsäure)iodoniumtosylat **10** (Abbildung 8), dessen Kation einer Masse von 450,89 g/mol entspricht. Ein Nachweis mittels NMR konnte nicht erfolgen, da das

Nebenprodukt durch Umkristallisation nicht von der Zielverbindung **1a** abgetrennt werden konnte.

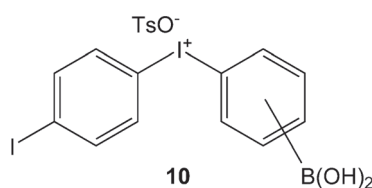
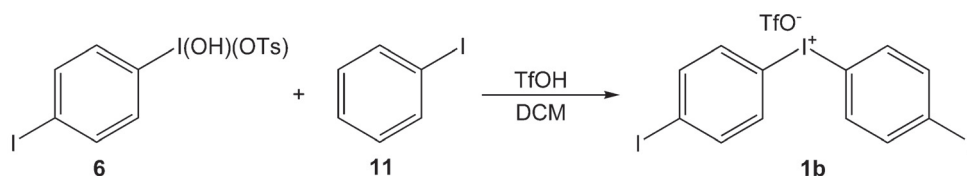


Abbildung 8: Nebenprodukt der Reaktion von **7** mit 4-Iodphenylboronsäure in reinem TFE

Derivate von Kosers Reagenz können in Fluoralkoholen Oxidationsprozesse über Einzel-elektronenübertragung (*single electron transfer* SET) auslösen.^{79,92} Im vorliegenden Fall wurde vermutet, dass ein solcher SET an der 4-Iodphenylboronsäure stattfindet, da derartige Nebenprodukte in Reaktionen von **7** mit 2-Thienylboronsäure oder 4-Methoxyphenylboronsäure in purem TFE als Lösungsmittel nicht beobachtet wurden. Um dies zu überprüfen wurde 4-Iodphenylboronsäure in reinem TFE mit HTIB **5** statt mit *p*-IHTIB **7** umgesetzt. Hierbei wurde wieder dasselbe Nebenprodukt beobachtet, wobei (4-Iodphenyl)phenyliodoniumtosylat das Hauptprodukt war. Wahrscheinlich handelt es sich bei **10** um das *para*-Isomer, da bei diesen Einelektronenoxidationen keine Änderung der Konnektivität zu erwarten ist. Dies kann aber nicht vollständig ausgeschlossen werden, da bei derartigen Oxidationen alternativ auch Biphenylderivate entstehen können.⁹² Die Bildung eines Biphenylderivates ist allerdings extrem unwahrscheinlich, da das Nebenprodukt in der DC ein ähnliches Laufverhalten wie die ebenfalls entstandenen Iodoniumverbindungen zeigt, während Biphenylderivate weitaus unpolarer als Iodoniumsalze sind.

Da **3a** durch die Aktivierung mittels TFE nicht sauber hergestellt werden konnte, wurde alternativ versucht, **7** durch direkte Reaktion mit Iodbenzol in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure umzusetzen. Hierbei zeigte sich, dass die Reaktion einen relativ hohen Überschuss an TfOH erfordert (ca. 6 Äquivalente). Dies konnte an einer tiefblauen Färbung an der Eintropfstelle erkannt werden, welche auch nach Zugabe von fünf Äquivalenten Säure immer noch auftrat.^{IV} Diese Färbung verschwindet, sobald die elektrophile Zwischenstufe mit dem Iodbenzol reagiert hat. Anschließend konnte dann wieder durch Zugabe einer kleinen Menge TfOH auf vollständigen Umsatz „getestet“ werden. Auf diesem Weg wurde **3b** in Ausbeuten von bis zu 85 % hergestellt (Schema 29).

^{IV} Reaktive Iod-III Zwischenstufen zeigen häufig eine intensive Färbung.



Schema 29: Darstellung von 4,4'-Diioddiphenyliodoniumtriflat **3b** aus *p*-IHTIB **7** und Iodbenzol

Bei TfOH induzierten Reaktionen von *p*-IHTIB **7** mit Thiophen bzw. Anisol kam es zu starken Verunreinigungen durch Nebenprodukte und die isolierten Mengen an Rohprodukt ließen auf eine schlechte Ausbeute (kleiner 15 %) schließen, weshalb auf eine weitere Aufarbeitung verzichtet wurde. Wahrscheinlich ist die Zwischenstufe schlichtweg zu reaktiv gegenüber elektronenreichen Aromaten. Die Salze **2b** und **3b** können allerdings über eine Anionenmetathese aus den entsprechenden Tosylaten mit 69 % (**2b**) und 75 % (**3b**) Ausbeute hergestellt werden.

Die Anionenmetathese zu den Bromiden **1-3 c** konnte durch Auflösen eines entsprechenden Iodoniumsalzes in einer Mischung aus Methanol und Wasser (50:50) und anschließender Zugabe einer 20 %igen Lösung KBr in demselben Lösungsmittel durchgeführt werden. **1c** wurde hierbei mit einer Ausbeute von 75 % aus dem Triflat **1b**, und die **2c** sowie **3c** mit 96 % und 82 % aus den entsprechenden Tosylaten **2a** und **3a** hergestellt.

Tabelle 4: Ausbeuten der effektivsten Syntheserouten der Iodoniumsalze **1-3 a-c**

Iodoniumsalz Kation	Anion	Methode	Kummulative Ausbeute
4,4'-Diioddiphenyl- iodonium	Tosylat	Carroll	27 %
	Triflat	<i>p</i> -IHTIB + Iodbenzol	85 %
	Bromid	Anionenmetathese aus Triflat	64 %
(4-Iodphenyl)- (2-thienyl)- iodonium	Tosylat	<i>p</i> -IHTIB + Anisol (DCM/TFE)	89 %
	Triflat	Anionenmetathese aus Tosylat	61 %
	Bromid	Anionenmetathese aus Tosylat	86 %
(4-Iodphenyl)- (4-methoxyphenyl)- iodonium	Tosylat	<i>p</i> -IHTIB + Thiophen (DCM/TFE)	90 %
	Triflat	Anionenmetathese aus Tosylat	68 %
	Bromid	Anionenmetathese aus Tosylat	77 %

Die effektivsten Syntheserouten sind noch einmal mit ihrer kumulativen Ausbeute, bezogen auf *p*-IHTIB, in Tabelle 4 aufgeführt. Insgesamt konnten einige Schwierigkeiten bei der

Synthese derartiger Salze durch Verwendung von *p*-IHTIB als Ausgangsmaterial beseitigt werden und eine Reihe von Vorläufern für 4-¹⁸F]fluor-1-iodbenzol in guten Ausbeuten (abgesehen von **1a**) hergestellt werden.

3.2 Synthese von Iodoniumyliden

3.2.1 Entwicklung einer Eintopfsynthese

Die Synthese von Iodoniumyliden erfolgt im Allgemeinen aus Diacetoxyiodarylen und den entsprechenden, C-H aziden Verbindungen unter basischen Bedingungen (vgl. Abschn. 1.3.3). Unter diesen Bedingungen ist anzunehmen, dass die Reaktion an der freien Base statt an dem Diacetoxyiodaryl stattfindet. Da die Iodosobase durch Hydroxidbasen auch aus anderen Iod-III Salzen befreit werden kann, wurden zwei alternative Verfahren zur Herstellung von Iodoniumyliden getestet.

In Vorversuchen führten die Synthesebedingungen von Goudreau et al.⁸⁸ bei der Herstellung von Phenyliodonium(5-[2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan])-ylid (PhIMY) zu den besten Ergebnissen. Hierbei wurde Meldrumsäure zunächst in DCM durch einen Überschuss KOH deprotoniert und anschließend mit dem Diacetoxyiodbenzol zu PhIMY umgesetzt. Diese Reaktion diente als Referenz zum Vergleich mit den durchgeführten Varianten.

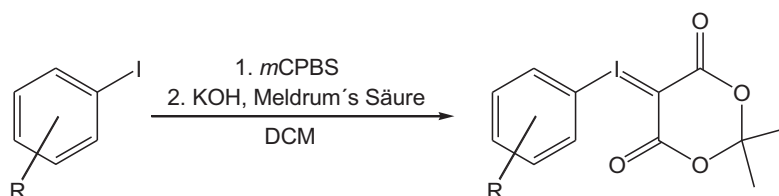
In der ersten Variante wurde statt des Diacetoxyiodbenzol eine Suspension von zuvor mit *m*CPBS oxidiertem Iodbenzol zugegeben. In der zweiten Variante wurde schließlich Meldrumsäure und die Base ohne vorangegangene Deprotonierung direkt zu dem Reaktionsgemisch aus der Oxidation gegeben. Als Vergleich wurde die Reaktion abschließend auch noch nach der Originalprozedur, allerdings mit Iodosylbenzol statt Diacetoxyiodbenzol, durchgeführt (Variante 3). Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5: Ausbeuten der Verschiedenen Iodoniumylid Testsynthesen

Variante	Original ⁸⁸	1	2	3
Ausbeute [%]	36	31	33	30

Hierbei zeigte sich, dass die Ausbeute durch Verwendung der Eintopfprozedur nur mit 3 % Verlust, d.h. im Rahmen üblicher Ausbeuteschwankungen, von der klassischen Prozedur abweicht. Somit konnte gezeigt werden, dass bei der Herstellung von Iodoniumyliden auf die zusätzliche Isolierung einer stabilen Iod-III Zwischenstufe verzichtet und die Synthesefolge

somit zu einer Eintopfprozedur vereinfacht werden kann. Dies ist insbesondere deshalb von Vorteil, da komplexere Diacetoxyiodaryle unter Umständen nicht mehr gut kristallisieren, sondern sich häufig als Öle abscheiden, und ihre Abtrennung zu zusätzlichen Verlusten in der Ausbeute führen kann.



Schema 30: Synthese von Iodoniumyliden über ein neuartiges Eintopfverfahren

3.2.2 Herstellung von (4-iodphenyl)iodonium(5-[2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan])-ylid (*p*-IPhIMY)

Um einen alternativen Vorläufer für die Synthese von 4- ^{18}F Fluor-1-iodbenzol bereitzustellen wurde die Synthese eines entsprechenden Iodoniumylids getestet. Theoretisch sollte *p*-IHTIB (**7** ; vgl. 3.1) ebenfalls durch eine Hydroxobase in die entsprechende Iodosoverbindung überführt werden. Also wurde dieses Derivat von Kosers Reagenz in Gegenwart von KOH mit Meldrumsäure umgesetzt. Auf diese Weise konnte die Zielverbindung in der Tat mit einer Ausbeute von 42 % hergestellt werden. Alternativ wurde die neu entwickelte Eintopfprozedur (siehe oben) getestet. Hier konnte das Produkt jedoch nur mit einer Ausbeute von 19 % erhalten werden. Dies geht vermutlich auf eine unvollständige Oxidation zurück, welche sich auch bei der Herstellung von *bis*(4-Iodphenyl)iodonium Salzen als problematisch erwiesen hatte.

Im Rahmen eines anderen Projektes wurde das Iodoniumylid in DMF mit radiochemischen Ausbeuten von bis zu 55 % zu n.c.a. 4- ^{18}F Fluor-1-iodbenzol umgesetzt. Hierfür wurden 20 mg des Iodoniumylids in Gegenwart von 10 mg Kryptofix[®]2.2.2 und 14 μmol K_2CO_3 mit zuvor getrocknetem n.c.a. ^{18}F Fluorid in DMF bei 130 °C für 15 Minuten umgesetzt. Somit steht ein weiterer Vorläufer für den vielseitigen Synthesebaustein n.c.a. 4- ^{18}F Fluoriodbenzol zur Verfügung.

3.3 Radiosynthese zweier isomerer 4-([¹⁸F]Fluorphenoxy)(phenyl)methylpiperidin

In einer umfassenden Studie von Orjales et al. wurden eine Reihe [(Aryl)(aryloxy)methyl]-piperidine hinsichtlich ihrer Affinität zu den Serotonin und Norepinephrin Wiederaufnahmetransportern (SERT bzw. NET) untersucht.⁹³ Diese ergab, dass das (-) Enantiomer von 4-((3-Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin (**12**) ein geeignetes Bindungsprofil für einen Serotonin-Norepinephrin Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und das (+) Enantiomer 4-((4-Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin (**13**) ein geeignetes Bindungsprofil für einen selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) aufweist (Abbildung 9). Diese Verbindungen wurden zunächst als Racemate über einen geeigneten Iodoniumvorläufer durch Markierung mit n.c.a. [¹⁸F]Fluorid hergestellt.

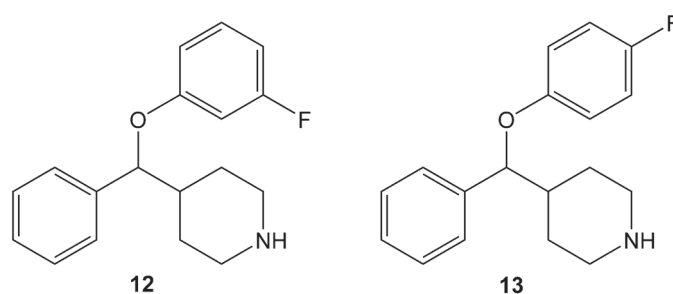


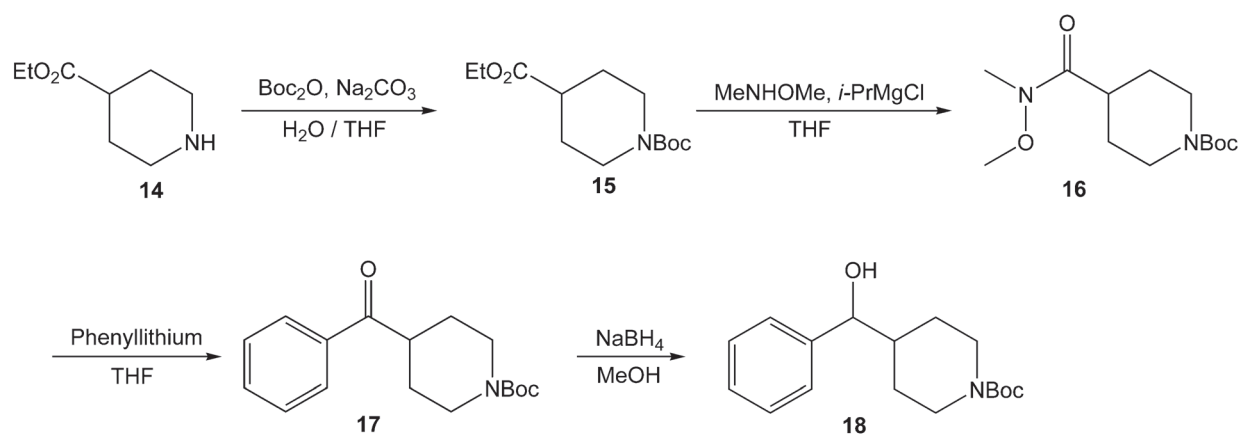
Abbildung 9: 4-((3-Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin **12** (NET- und SERT-Ligand) und 4-((4-Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin **13** (SERT-Ligand)

3.3.1 Synthese der Ausgangsmaterialien für die Iodoniumsynthese und die inaktiven Standardverbindungen

Als Ausgangsmaterial für die Verbindungen **12** und **13** sowie deren Iodanaloga dient Phenyl(1-*tert*-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)methanol **18**, welches über eine 4-stufige Synthese aus Isonipecotinsäureethylester **14** hergestellt wurde (Schema 31).

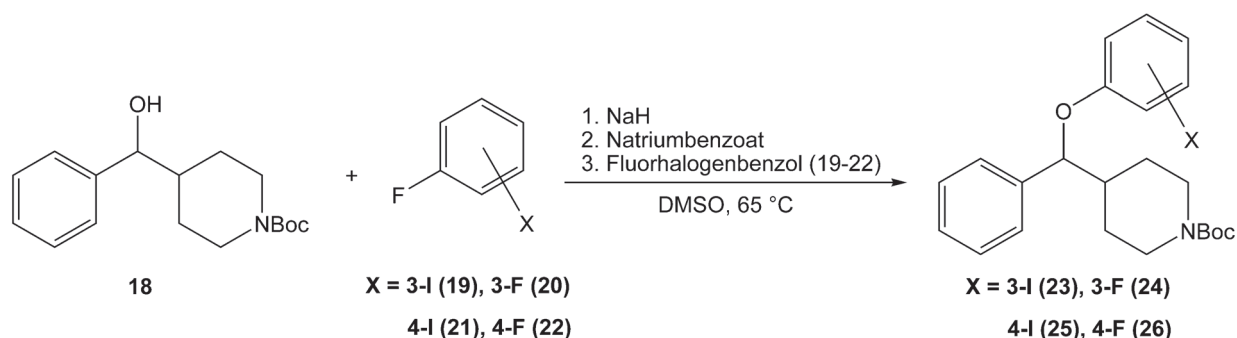
Zunächst wurde Isonipecotinsäureethylester **14** mit einer Boc-Schutzgruppe versehen (88 %) und anschließend mit einer Ausbeute von 96 % weiter zum entsprechenden Weinreb-Amid **16** umgesetzt. Das Amid **16** wurde mit Phenyllithium weiter zu Keton **17** umgesetzt und konnte durch Kristallisation aus Hexan/Ethylacetat (6:1) in mit einer Ausbeute von 69 % als orangener Feststoff isoliert werden. Dieser wurde durch Reduktion mit NaBH₄ weiter zu

Alkohol **18** umgesetzt, welcher durch Kristallisation aus Hexan mit einer Ausbeute von 90 % als weißer Feststoff anfiel.



Schema 31: Synthese von Phenyl(1-bocpiperidin-4-yl)methanol **18**

Aus **18** konnten nach Orjales et al.⁹³ durch Umsetzung mit den 3- bzw. 4-Fluorhalogenbenzolen **19-22** die zur Synthese der entsprechenden Iodoniumverbindungen benötigten Iodaryle **23** und **25**, sowie die Boc-geschützten Vorstufen **24** und **26** der Zielverbindungen hergestellt werden, welche als Standard zur Identifikation der Produkte in Markierungsreaktionen, sowie für etwaige *in vitro* Versuche benötigt wurden (Schema 32).



Schema 32: Synthese der Fluorphenoxy- und Iodphenoxyderivate **23-26** nach Orjales et al.⁹³

3.3.2 Synthese der Iodoniumverbindungen als Vorläufer zur Radiosynthese

Zunächst sollte eine geeignete Iodoniumverbindung als Vorläufer für den SNRI **12** hergestellt werden. Aufgrund der stark sauren Bedingungen bei der Synthese von Iodoniumverbindungen musste der Stickstoff zuvor noch mit einer alternativen Schutzgruppe versehen werden. Hierzu wurde **23** in salzsaurem Methanol entschützt und anschließend mit Benzylbromid

weiter zu seinem benzylgeschützten Derivat (**23Bn**) umgesetzt. Da es sich bei der Zielverbindung um einen für nukleophile Substitution deaktivierten Aromaten handelt, wurden als „Abgangsgruppen“ 2-Iodthiophen bzw. 4-Iodanisol vorgesehen. Synthesebedingt sollten die Iodoniumsalze zunächst als Tosylate dargestellt werden, womit sich die Verbindungen **24** und **25** als Vorläufer für eine Radiofluorierung ergeben (Abbildung 10).

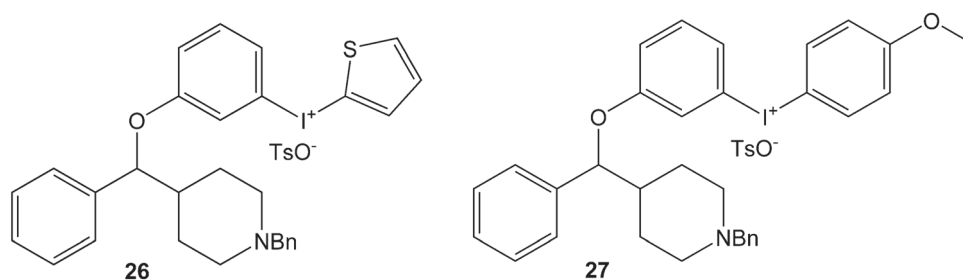
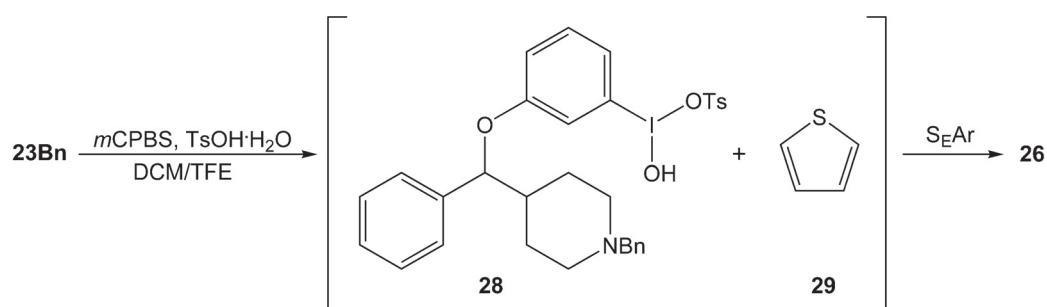


Abbildung 10: Denkbare Markierungsvorläufer für **12** in Form von Iodoniumsalzen mit 2-Iodthiophen (**26**) bzw. 4-Iodanisol (**27**) als „Abgangsgruppe“

Zunächst wurde ein Versuch unternommen, das Produkt über eine Eintopfsynthese nach Zhu et al.⁸² herzustellen. Hierbei wurde **23Bn** durch Oxidation mit *m*CPBS in Gegenwart von TsOH in ein Derivat von Kosers Reagenz überführt, welches dann einen elektrophilen Angriff auf Thiophen ausführen sollte (Schema 33).



Schema 33: Darstellung von des Iodoniumsalzes **26** über sequentielle Eintopfsynthese

Bei dieser Reaktion wurde ein stark gefärbtes Öl (rötlich schwarz) als Produkt abgetrennt, welches massenspektrometrisch untersucht wurde. Hierbei zeigte sich, dass das gewünschte Produkt allenfalls als Nebenprodukt im Öl enthalten war. Eine vollständige Liste der erhaltenen Signale ist in Tabelle 6 zusammengestellt.

Tabelle 6: Ergebnis der massenspektrometrischen Untersuchung des Produktgemisches der ersten Synthese von **26**

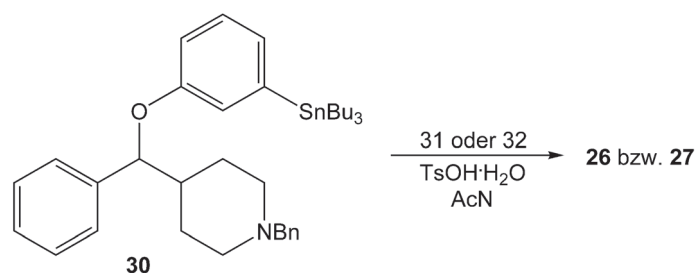
PeakNr.	1	2	3	4	5	6
m/z	292,14	492,21	500,12	582,29	738,37	754,19
Rel. Häufigkeit [%]	83	10	17	2	5	100

Peak Nummer 5 kann als Hinweis auf das Produkt gewertet werden, da **26** eine Molmasse von 737,71 g/mol und unter Addition eines Protons zu einem Peak bei $m/z = 738,12$ führen würde. Dies ist allerdings ein extrem ungewöhnliches Verhalten für Iodoniumsalze, welche in der Regel bei massenspektrometrischen Untersuchungen mit Ionisation über Elektronenspray lediglich ihr Anion verlieren und somit im vorliegenden Fall also einen m/z -Wert von 566,1 ergeben sollten. Peak Nummer 3 entspricht dem für die Zwischenstufe **28** unter Verlust von TsO^- berechneten m/z -Wert (typisches Ionisationsverhalten von Derivaten von Kosers Reagenz). Interessant ist auch Peak Nummer 1, welcher grob dem für ein *Bis*(2-thienyl)iodoniumkation berechneten Wert von 292,9 entspricht. Dieses Kation kann nur entstehen, sofern Iod während der Reaktion an Thiophen gebunden wird, was für ein Indiz für eine intermediäre Bildung der gewünschten Iodoniumverbindung ist. Peak 4 und 6 deuten mit m/z -Werten, die genau um 16 Einheiten größer als die erwarteten Werte des gewünschten Iodoniumkations bzw. des vollständigen Salzes sind, auf eine Überoxidation hin. Peak 2 kann möglicherweise durch die Bildung einer Art zweifach geladenem, μ -Oxo verbrückten Dimers erklärt werden, welche beispielsweise als Intermediate bei Oxidationen ausgehend von hypervalenten Iodverbindungen auftreten, aber auch in isolierter Form bekannt sind (Zefirovs Reagenz). Da die Zielverbindung nur in Spuren enthalten war, wurde das Reaktionsgemisch nicht weiter aufgearbeitet.

Im Folgenden wurde zunächst versucht, Iodoniumsalz **26** über die von Zhang et al.⁵¹ beschriebene Synthese aus einem entsprechenden Stannan und einem geeigneten Diacetoxyiodaryl herzustellen. Hierfür wurden nach literaturbekannten Prozeduren 2-Diacetoxyiodothiophen **31** und 4-Diacetoxyiodanisol **32** mit Ausbeuten von 30 % und 62 % hergestellt und **23Bn** durch Umsetzung mit *n*-BuLi in das entsprechende Lithiumaryl und anschließender Reaktion mit Tributylzinnchlorid mit 85 % Ausbeute in das entsprechende Stannan (**30**) überführt.

Den besten Hinweis auf das Produkt **26** ergab die Reaktion von **30** mit **31** (Schema 34). Hierbei wurde in der massenspektrometrischen Analyse wieder ein Peak bei einem m/z -Wert von 738,02 gefunden (vgl. Tabelle 6). Zudem trat ein Peak mit einem m/z Wert von 484,20

auf, welcher dem Iodderivat **23** der Verbindung zugeordnet werden kann. Da **23** im Edukt nicht enthalten war, sollte die Iodoniumverbindung intermediär gebildet worden sein (siehe oben). Zudem wurde eine Reihe von weiteren Nebenprodukten gebildet. Eine chromatographische Aufreinigung des ausgefällten Produktes lieferte keine ausreichenden Mengen für eine weitere Analytik. Aus der übrig gebliebenen Reaktionslösung konnten jedoch größere Mengen des Stannans **30** zurückisoliert werden.



Schema 34: Herstellung von **26** bzw. **27** analog der Prozedur von Zhang et al.⁵¹

In der Reaktion von **30** mit **32** konnten keine Hinweise auf Produktbildung gefunden werden. Es kam hauptsächlich zur Ausbildung eines rötlichen, stark lipophilen Nebenproduktes. Dieses Nebenprodukt entstand auch bei Versuchen, 4-[Hydroxo(tosyloxo)iod]anisole aus **32** herzustellen und zu isolieren. Bei diesen bildete sich jeweils ein weißer Niederschlag – vermutlich das gewünschte Reagenz – welcher binnen einer Minute unter Ausbildung einer rötlichen Färbung wieder in Lösung ging. Zur Gegenüberstellung der Produkte wurde dieser Versuch in einem kleinen Ansatz wiederholt und das Produktgemisch mittels DC mit dem bei der Reaktion von **30** mit **32** entstandenen Nebenprodukt (s. o.) verglichen, wobei diese nicht zu unterscheiden waren. Vermutlich wird das Stannan **30** also deutlich langsamer angegriffen, als das die verwendeten [Hydroxo(tosyloxo)iod]aryle mit sich selbst reagieren.

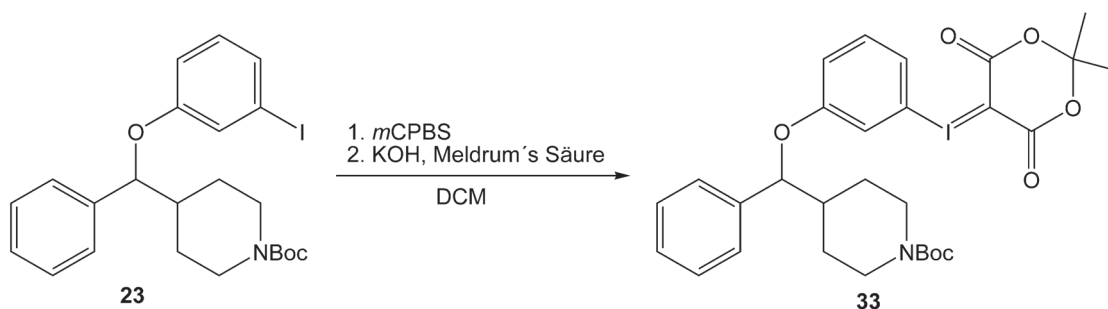
Die alternativen Verfahren, mittels denen Derivate von Kosers Reagenz zu Iodoniumverbindungen gekoppelt werden, nutzen häufig DCM als Lösungsmittel. Deshalb wurde die Reaktion zwischen 2-[Hydroxo(tosyloxo)iod]thiophen, welches auch hier *in situ* aus dem entsprechenden 2-Diacetoxyiodthiophen und TsOH gebildet wurde, und Tributylphenylstannan in DCM getestet. Als Produkt konnte Phenyl(2-thienyl)iodoniumtosylat mit einer Ausbeute von 79 % als weißer Feststoff isoliert werden. Daher wurden die beiden in Schema 34 dargestellten Reaktionen auch in diesem Lösungsmittel durchgeführt, wobei sich allerdings keine Hinweise auf eine Produktbildung ergaben. Abschließend wurde die Reaktion von HTIB, welches unter den Reaktionsbedingungen nicht mit sich selbst reagieren sollte, und **30** getestet, wobei es ebenfalls zu keiner ausreichenden Produktbildung kam.

In keiner der durchgeführten Synthesen konnte somit ein hinreichend gutes Ergebnis erzielt werden. Es wurden lediglich Hinweise auf das Produkt anhand von massenspektrometrischen Untersuchungen erbracht, jedoch keine ausreichende Menge für eine weitergehende Analytik isoliert. Ein weiteres Indiz für eine schlechte Reaktivität ergab sich bei der chromatographischen Aufarbeitung der gesammelten Mutterlaugen aus einigen der vorangegangenen Versuche. Hierbei wurden aus drei Reaktionen ca. 400 mg des Stannans **30** zurückisoliert, was etwa 40 % der eingesetzten Menge entspricht.

Da viele Anzeichen darauf hindeuteten, dass das Produkt lediglich so langsam gebildet wird, dass die intermediär gebildeten Derivate von Kosers Reagenz eher in Nebenreaktionen abreagieren, statt zur Iodoniumverbindung zu koppeln, wurde ein erneuter Versuch unternommen, das Produkt mittels Eintopfsynthese herzustellen. Orientiert an dem ersten Versuch, in dem ähnliche Hinweise auf die Zielverbindung **26** wie in der Reaktion von **31** mit **30** gefunden wurden, wurde zunächst von **23Bn** ausgegangen. Dieses wurde durch Oxidation mit *m*CPBS und TsOH zum entsprechenden [Hydroxo(tosyloxo)iod]-Derivat **28** weiter umgesetzt und sollte direkt anschließend weiter gekoppelt werden, wobei zur Steigerung der Reaktivität 2-Thienylboronsäure, 2-Thiophentributylstannan und letztlich Trimethylphenylstannan als Kopplungspartner eingesetzt wurden. Auch hier wurden allerdings keine ausreichenden Mengen des Produkts für weitere Analytik gewonnen. Selbst in einer Umsetzung mit Trimethylphenylstannan, welches die höchste Reaktivität unter den verwendeten Metallorganyle hat, konnten keine Hinweise auf eine Produktbildung gefunden werden. Diese Synthese eines Iodoniumsalzes wurde an dieser Stelle aufgegeben.

Alternativ kommt auch ein Iodoniumylid als Ausgangsmaterial für eine Direktmarkierung zu **12** bzw. **13** in Frage (vgl. 1.2.4). Da die Synthesebedingungen für derartige Ylide alkalisch sind, kann in diesem Fall auch *tert*-Butylcarbamat (Boc) als Schutzgruppe verwendet werden. Über das eigens entwickelte Eintopfverfahren zur Herstellung von Iodoniumyliden (vgl. 3.2.1) wurde **23** nunmehr erfolgreich mit Meldrumsäure in Ausbeuten von bis zu 33 % zu **33** umgesetzt (Schema 35).

Über die gleiche Umsetzung wurde ausgehend von **25**, der entsprechende *para*-Substituierte Vorläufer **34** für das Fluorphenoxyderivat **13** mit einer Ausbeute von 42 % hergestellt. Für diesen Vorläufer ist keine separate Strukturformel angegeben. Somit konnten geeignete Vorläufer zur Herstellung von SNRI **12** und SSRI **13** mit akzeptablen Ausbeuten bereitgestellt werden.



Schema 35: Synthese des Iodoniumylides **33** als Vorläufer für Fluorphenoxyderivat **12**

3.3.3 Durchführung der Radiosynthesen des SNRI's [^{18}F]**12**, ausgehend von der Vorläuferverbindung **33**

Ausgehend vom Ylid **33** wurden Radiosynthesen von Fluorphenoxyderivat **12** durchgeführt. Nach Satyamurthy und Barrio⁵⁶ werden Iodoniumylide unter ähnlichen Bedingungen wie Iodoniumsalze umgesetzt. Deshalb wurden zunächst in orientierenden Vorversuchen 15 mg des Ylids bei 130 °C für 20 Minuten mit n.c.a. ($\text{K} \ll 2.2.2$)[^{18}F]F in DMF umgesetzt. Hierbei wurde das Produkt mit einer RCA von ca. 35 % hergestellt und durch Vergleich mit dem inaktiven Standard mittels Radio-HPLC und Radio-DC identifiziert.

Um das Produkt für eine erste präklinische Evaluierung bereitzustellen, wurde die Synthese zunächst hinsichtlich der Reinheit des Endproduktes optimiert. Zunächst sollte das Zwischenprodukt **24**, bei dem es sich um das noch Boc-geschützte Derivat von **12** handelt, in DMF hergestellt, aus dem Lösungsmittel über eine Kartusche abgetrennt, mit 2.2.2-Trifluoressigsäure zu **12** entschützt und dann mittels semi-präparativer HPLC aufgereinigt werden. Hierzu wurde das Produktgemisch nach der Reaktion in Wasser aufgenommen, das Produkt auf einer Waters Sep-Pak C18 Plus Kartusche fixiert und anschließend mit DCM eluiert. Bei dieser Art der Abtrennung wurden allerdings nur etwa 50 % des Produktes auf der Kartusche fixiert, während der Rest in der Abfalllösung verloren ging. Dieser Durchbruch geht auf die zahlreichen lipophilen Nebenprodukte, die bei der Reaktion auftreten, zurück. Der Anteil an fixiertem Zwischenprodukt wurde mit DCM quantitativ von der Kartusche eluiert und mittels einer Natriumsulfat-Kartusche getrocknet. Diese Trocknung ist erforderlich, da es ansonsten zu einer Verschleppung von Wasserresten kommt, welche die Vakuum-Destillation der für die Entschütung benötigten TFA erheblich erschweren. Zudem muss die C-18 Kartusche nach der Fixierung des Produktes im Gasstrom vorgetrocknet werden, da es ansonsten zu einer starken Erwärmung der Natriumsulfatkartusche kommt,

welche das DCM-Eluat zum Sieden erhitzt und ebenfalls zu großen Verlusten an Produkt führt. Nach Elution in 1,5 ml DCM wurde zur Entschützung 500 µl TFA zugegeben und die Säure mit dem Lösungsmittel abschließend im Vakuum entfernt. Die Entschützung gelang unter den gewählten Bedingungen nahezu quantitativ.

Parallel hierzu wurde die HPL-chromatographische Abtrennung entwickelt. Als Grundlage hierfür wurde von einer Applikation von Phenomenex ausgegangen, die zur Analyse von Fluoxetin, einem strukturverwandten SSRI, mittels RP-HPLC auf einer C8 Säule dient.⁹⁴ Da zunächst keine C8 Säule zur Verfügung stand, wurden die ersten Experimente auf einer vergleichbaren C18 Säule durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die Retention nicht ausreichend für eine genügend saubere Abtrennung war. Dieses Problem ließ sich auch durch Variation des Laufmittels nicht beheben, da sowohl eine Verringerung, als auch eine Erhöhung des organischen Anteils im Laufmittel eine Verringerung der Retentionszeit zur Folge hatten. Entgegen der Erwartung führte hier die Verwendung der hydrophileren C8 Säule ebenfalls zu einer Verschlechterung der Retention. Als alternative RP Phasen wurden noch eine Phenyl-Hexyl Phase und eine Pentafluorphenyl Phase (beides spezielle Phasen zur Auftrennung von Aromatengemischen) getestet, welche ebenfalls zu keiner Verbesserung führten. Deshalb wurde eine zusätzliche Abtrennung des noch geschützten Zwischenproduktes mittels semi-präparativer HPLC in Betracht gezogen.

Um die Probleme bei der Abtrennung des Produktes aus DMF zu umgehen, wurde die Radiofluorierungsreaktion in Acetonitril bei 120 °C unter ansonsten identischen Bedingungen getestet, was sogar zu einer Verbesserung der RCA auf ca. 45 % führte. Zur Entwicklung eines chromatographischen Abtrennungsverfahrens wurde das Lösungsmittel im Anschluss an die Reaktion im Vakuum vollständig entfernt und der Rückstand in HPLC-Lösungsmittel (abhängig vom verwendeten Laufmittel) aufgenommen.

Zur HPL-chromatographische Aufreinigung wurde eine Luna PFP(2) Säule verwendet. Die Abtrennung gestaltete sich insofern schwierig, da bei Markierungen an Iodoniumvorläufern in der Regel sehr viele Nebenprodukte gebildet werden, was auch hier der Fall war. Unter Inkaufnahme einer relativ langen Retentionszeit konnte das Produkt allerdings mit hinreichender Reinheit abgetrennt werden (vgl. Abbildung 11).

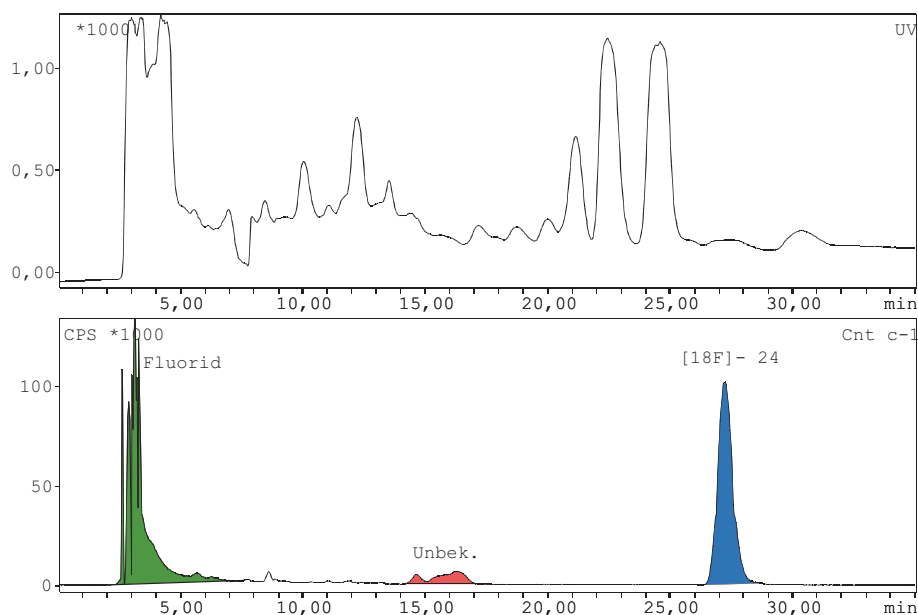


Abbildung 11: Radiochromatogramm der Abtrennung von **24** mittels semi-Präparativer HPLC
 Säule: Luna PFP(2); Laufmittel: Acetonitril/Puffer 60:40; Puffer: 1 % wässrige
 TEA-Lösung mit H_3PO_4 auf p_H 8.0-8.5 eingestellt; Fluss: 4 ml/min

Im Folgenden wurden noch verschiedene Versuche unternommen, die Peakschärfe zu verbessern. Generell lässt sich eine Verbesserung zunächst durch eine Anpassung der Probenmatrix erzielen. Hierzu sollte das Lösungsmittel, in welchem die Probe aufgenommen wird, ein „schlechteres“ Laufmittel als das verwendete HPLC-Laufmittel sein. So wird eine Aufkonzentration des Probematerials am Anfang der Säule erzielt. Bei einem Anteil an Wasser von mehr als 30 % fielen die lipophilen Bestandteile im Produktgemisch allerdings als Öl aus der Lösung aus und rissen das ebenfalls lipophile n.c.a. Produkt in hohen Anteilen (ca. 50 %) mit. Auch die Verwendung von Methanol/Wasser und THF/Wasser Mischungen führte hier zu keiner Verbesserung. Alternativ wurde die Ansatzgröße auf 50 % reduziert, was die Aufgabe des Produktgemisches in einem kleineren Volumen ermöglichte und somit präparativen Effekten auf der Säule entgegenwirkt. Dies führte ebenfalls zu keiner Verbesserung, erwies sich aber hinsichtlich des Ablaufes der Reaktion als vorteilhaft, da nun das Reaktionsgemisch durch einfache Verdünnung mit Wasser direkt auf die Säule aufgegeben werden konnte. Deshalb wurde zunächst trotz geringfügiger Ausbeuteverluste mit diesen Parametern weitergearbeitet.

Das abgetrennte HPLC-Laufmittel, welches das Zwischenprodukt **24** enthält, wurde ca. 1:1 mit Wasser verdünnt. Aus dieser Lösung konnte das noch geschützte n.c.a. [^{18}F]Fluophenoxy-

derivat **24** nun quantitativ auf einer SepPak C-18 Kartusche normaler Größe fixiert werden, nach dem weiter oben beschriebenen Verfahren nahezu quantitativ eluiert und mit Trifluoressigsäure weiter zu n.c.a. [^{18}F]Fluorphenoxyderivat **12** entschützt werden. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck im Argonstrom entfernt, der Rückstand in HPLC-Laufmittel aufgenommen und mittels analytischer HPLC gereinigt. Aufgrund des zusätzlichen Reinigungsschrittes bei der Abtrennung des Zwischenproduktes **24** konnte das Endprodukt **12** nun mittels des bereits weiter oben beschriebenen Verfahrens über eine C-18 Säule mit höchster Reinheit abgetrennt werden (Abbildung 12).

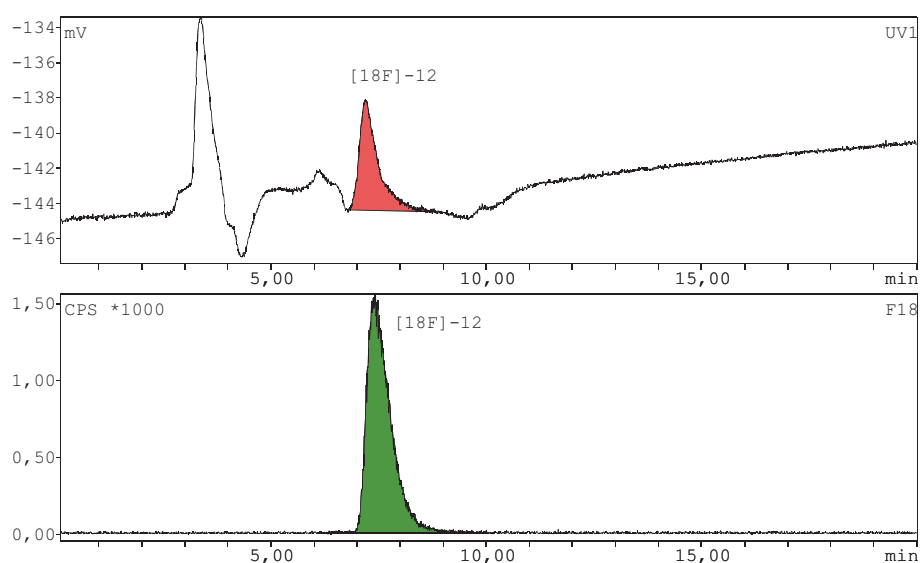


Abbildung 12: Radiochromatogramm einer Aufreinigung von Fluorphenoxyderivat **12** mittels analytischer HPLC

Säule: Luna C-18(2); Laufmittel: Puffer/THF/MeOH 60:30:10; Puffer: 1 % wässrige TEA-Lösung mit H_3PO_4 auf pH 6.0 eingestellt; Fluss: 0,75 ml/min

Das so gereinigte Produkt wurde zum Wechsel des Lösungsmittels mit Wasser verdünnt, auf einer SepPak C-18 Kartusche fixiert und mit einer essigsauren Methanollösung eluiert. Diese wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und das fertige Produkt zur weiteren Verwendung in Sterilwasser aufgenommen.

3.3.4 Durchführung der Radiosynthesen des SSRI's [^{18}F]13, ausgehend von der Vorläuferverbindung 34

Die Herstellung des SSRI **13** wurde anhand der für den SNRI **12** ermittelten Bedingungen durchgeführt. Da für die Verbindung aufgrund der *para*-Stellung der Alkyloxy-Gruppe eine niedrigere Reaktivität (bzw. höhere Stabilität) zu erwarten war, wurde die Radiofluorierungsreaktion bei 130 statt 120 °C ausgeführt. Überraschenderweise wurde bei der Reaktion ein zusätzliches radioaktives Nebenprodukt gebildet (Abbildung 13), welches auch unter Verwendung verschiedener chromatographischer Bedingungen nicht vollständig basisliniengetrennt vom ^{18}F -markierten Zwischenprodukt **26** abzutrennen war. Deshalb konnte eine zuverlässige radiochemische Ausbeute nur über beide Produkte ermittelt werden. Diese lag bei ca. 40 %. Eine niedrigere Reaktionstemperatur oder die Verwendung des Radikalfängers TEMPO als Zusatz im Reaktionsgemisch führten hier zu keiner Verbesserung.

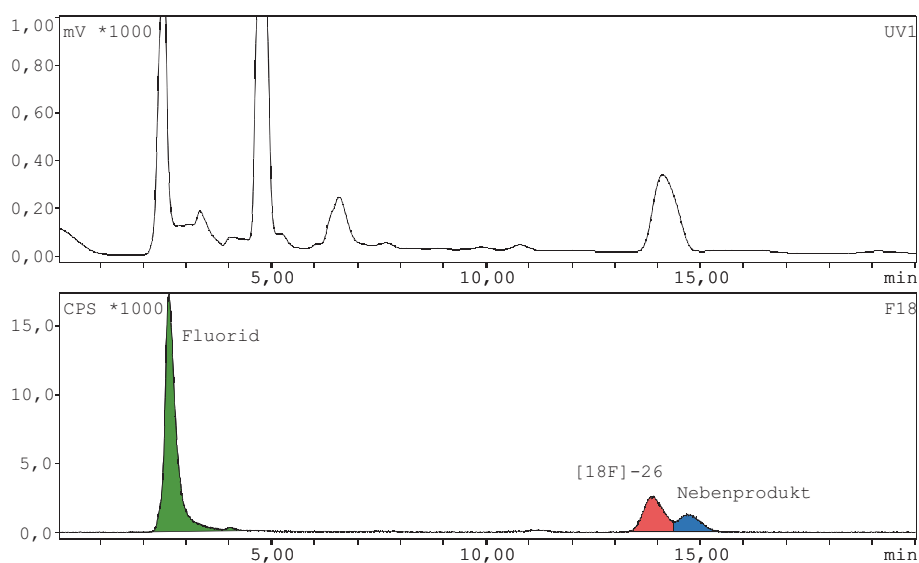


Abbildung 13: Analytisches Radiochromatogramm des Produktgemisches einer Markierungsreaktion zu Fluorphenoxyderivat **26**

Säule: Luna C-18(2); Laufmittel: Acetonitril/Puffer 80:20; Puffer: 1 %

wässrige TEA-Lösung mit H_3PO_4 auf pH 8.0-8.5 eingestellt; Fluss: 1 ml/min

Das Zwischenprodukt **26** konnte über die für **24** erarbeiteten Bedingungen mittels semi-präparativer HPLC aus dem Reaktionsgemisch, jedoch nicht vom Nebenprodukt, abgetrennt werden (Abbildung 14). Die Aufkonzentrierung von **26** (incl. Nebenprodukt) aus dem HPLC-Laufmittel auf der Kartusche mit anschließendem Solvenswechsel zu DCM und Entschützung

mit Trifluoressigsäure konnte ebenfalls unter den bereits für das entsprechende *meta*-Fluorphenoxyderivat **12** entwickelten Bedingungen mit nahezu quantitativer Ausbeute erreicht werden.

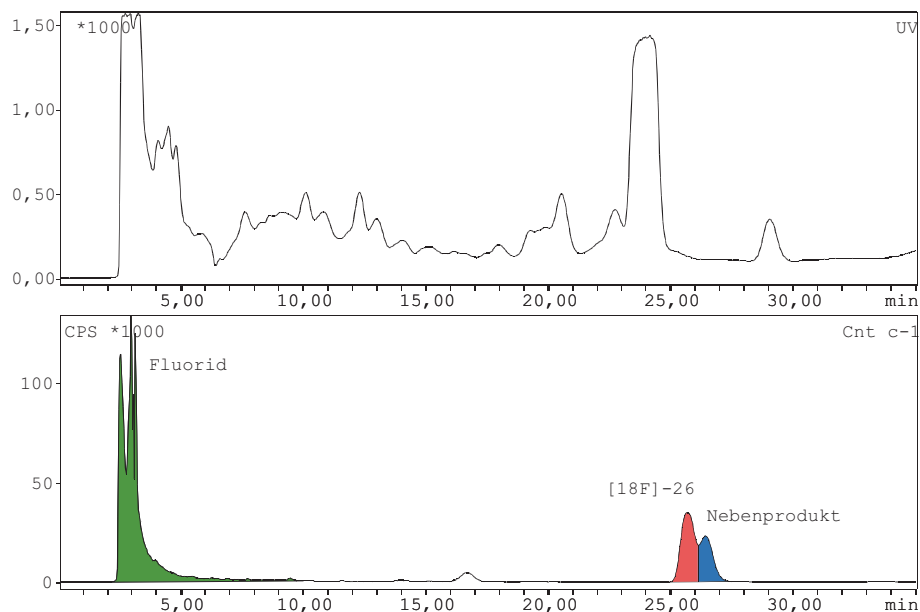


Abbildung 14: Radiochromatogramm der Abtrennung von **26** mittels semi-präparativer HPLC
Säule: Luna PFP(2); Laufmittel: Acetonitril/Puffer 60:40; Puffer: 1 % wässrige TEA-Lösung mit H_3PO_4 auf pH 8.0-8.5 eingestellt; Fluss: 4 ml/min

Bei den Schritten zur Entschützung zeigte das Nebenprodukt wieder ein absolut identisches Verhalten mit der Zielverbindung **13**. Derselbe Doppelpack, der bereits vom Zwischenprodukt bekannt war, trat beim entschützten Endprodukt wieder auf und konnte nicht mittels RP-HPLC unter den für Fluorphenoxyderivat **12** entwickelten Bedingungen abgetrennt werden. Mit Hilfe eines chromatographischen Verfahrens zur Auftrennung des Produktes in seine Enantiomere konnte allerdings eine Basislinientrennung zwischen einem der beiden Enantiomere und dem Nebenprodukt erzielt werden (Abbildung 15). Zudem scheint das Nebenprodukt ebenfalls chiral zu sein, da es auch in zwei Peaks aufgetrennt wurde.

Es konnte bislang nicht geklärt werden, um welche Substanz es sich bei dem Nebenprodukt genau handelt. Die Verbindung muss allerdings eine sehr ähnliche Struktur wie Fluorphenoxyderivat **13** bzw. das primäre Markierungsprodukt **26** haben, da sie auf drei verschiedenen Säulen (Luna C-18(2), Luna PFP(2) und LUX Cellulose 2), von denen die Cellulose Säule im Normalphasen Modus verwendet wurde (Hexan/Isopropanol als Laufmittel) in der HPLC ein nahezu identisches Laufverhalten zeigt. Zudem handelt es sich wahr-

scheinlich um eine Verbindung mit einem ähnlichen Chiralitätszentrum, da sie während der Enantiomerentrennung ebenfalls eine Wechselwirkung mit der chiralen HPLC-Säule zeigt.

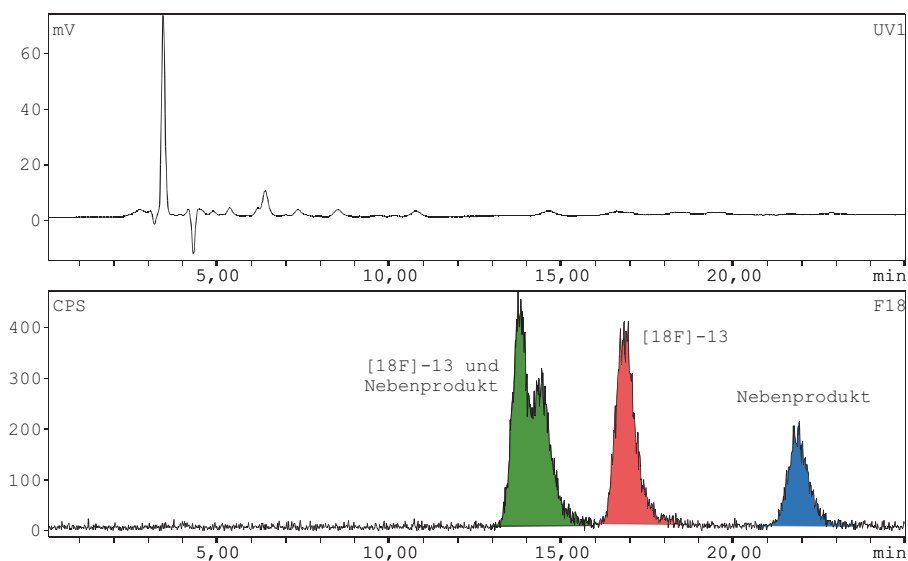


Abbildung 15: Radiochromatogramm einer Aufreinigung mit Enantiomerentrennung von Fluorphenoxyderivat **13** mittels analytischer HPLC
Säule: LUX Cellulose-2; Laufmittel: *n*-Hexan/Isopropanol 95:5 mit Zusatz von 0,1 % Diethylamin; Fluss: 1 ml/min

Bei Iodoniumsalzen treten häufig (in unterschiedlichem Maße) Nebenreaktionen auf, die sich nur durch radikalische Prozesse erklären lassen. Dies könnte auch hier der Fall sein. Sollte während der Substitution eine Art Radikalkation auftreten, welches aus einer für Iod-III Verbindungen typischen SET Oxidation stammen könnte, so könnte dies zur Bildung von Regioisomeren bei der Substitution führen. Unter diesen Umständen könnte es sich beispielsweise um das *ortho*-Isomer der Verbindung handeln. Dagegen spricht allerdings, dass die Verwendung des Radikalfängers TEMPO keinerlei Effekt auf den Anteil an Nebenprodukt hatte, sondern lediglich die absolute Ausbeute erhöht hat. Das gleiche gilt für den Einfluss der Temperatur. Alternativ könnte es sich auch um das Produkt einer Eliminierung handeln, welches möglicherweise unter den basischen Bedingungen der Radiosynthese oder bereits während der Herstellung der Ylides selbst entstanden ist. Da das Nebenprodukt immer noch chiral ist, kommen hierfür nur Positionen im Piperidinring in Frage. Das NMR-Spektrum der Vorläuferverbindung liefert hierfür allerdings keinerlei Hinweise und würde zudem die Frage offen lassen, warum dieser Effekt bei

Fluorphenoxyderivat **12** nicht aufgetreten ist. Ein Vergleich mit dem entsprechenden *para*-Benzyloxyphenyliodoniumylid könnte hier interessante Erkenntnisse liefern.

3.3.5 Ergebnisse der *in vitro* Bindungsversuche des SNRI's

Zur Bewertung der Eignung von (-) 4-((3-[18 F]Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin als Radioligand wurde zunächst ein Kompetitionsexperiment mit *rac* [18 F]**12** durchgeführt. Hierzu wurden acht Rattenhirnschnitte mit einer 1 nM Lösung des Radioliganden in 0,5 molarer TRIS-Pufferlösung (P_H 7,4), weitere acht bei Konzentrationen des Liganden von 10 μ M inkubiert und mittels Autoradiographie entwickelt. In Abbildung 16 sind exemplarisch zwei solche Hirnschnitte dargestellt. Rechts die beiden authentischen Aufnahmen und links jene mit invertiertem Kontrast.

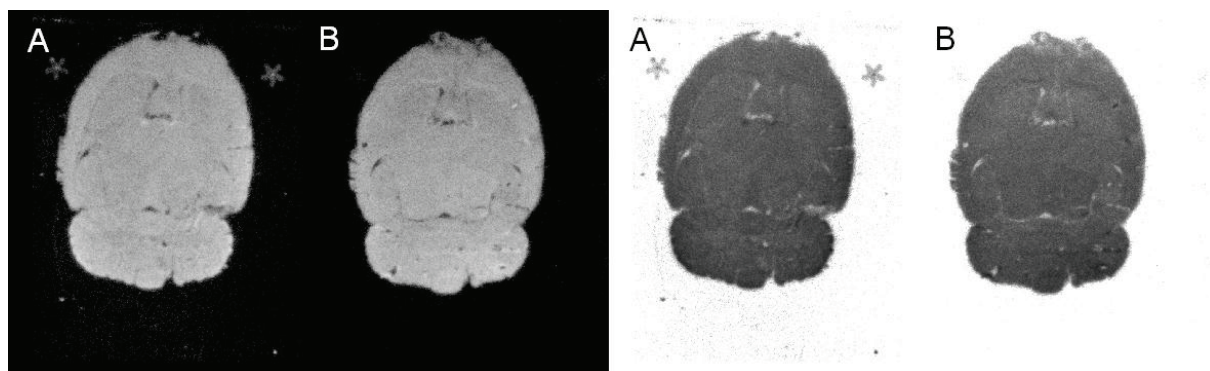


Abbildung 16: Darstellung der mittels Autoradiographie ermittelten Radioaktivitätsverteilung zweier mit *rac* 4-((3-[18 F]Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin **12** inkubierter Rattenhirnschnitte, rechts mit normalem, links mit invertiertem Kontrast
 Inkubationslösung A: 1 nM [18 F]**12** in 0,5 M TRIS-Pufferlösung
 Inkubationslösung B: 10 μ M [18 F]**12** in 0,5 M TRIS-Pufferlösung

Bei Inkubation der Hirnschnitte mit der zehntausendfach höher konzentrierten Ligandlösung lässt sich, bezogen auf das Gesamthirn, nur etwa 10 % der Bindung blockieren. Im Kleinhirn liegt dieser Anteil bei etwa 19 %. Der niedrige Anteil an verdrängbarer Aktivität und das Fehlen erkennbarer Strukturen in der Aktivitätsverteilung auf den Hirnschnitten, welche mit der niedriger konzentrierten Ligandlösung inkubiert wurden (1 nmol/l), zeigt, dass der Ligand einen für einen Radiotracer inakzeptabel hohen Anteil unspezifischer Bindung aufweist.

Die Hirnschnitte wurden mit dem racemischen Radioliganden behandelt. Grundsätzlich könnte man bei der Verwendung des richtigen Enantiomeren (hier das (-)-Enantiomer) eine Verbesserung der spezifischen Bindung erwarten. Die Bindungsprofile der einzelnen

Enantiomere (und des Racematen), welche von Orjales et al.⁹³ bestimmt und publiziert wurden, sind in Tabelle 7 zusammengestellt. Die Affinität des (-)-Enantiomer von **12** zu SERT und NET ist um etwa Faktor 4 bis 8 höher als die des (+)-Enantiomers. Da auf den Hirnschnitten keinerlei Struktur zu erkennen ist, liegt die Vermutung nahe, dass die Verwendung des reinen (-)-Enantiomer hier ebenfalls nicht zu akzeptablen Ergebnissen führen würde.

Aufgrund nahezu identischer Strukturen ist für Fluorphenoxyderivat [¹⁸F]**13** ein ähnliches Ergebnis zu erwarten. Das Bindungsprofil ist ebenfalls in Tabelle 7 zusammengestellt. Hier weist das (+)-Enantiomer, verglichen mit (-)-Enantiomer eine um mehr als einen Faktor 5 höhere Selektivität für den SERT bei gleichzeitig niedrigeren Affinitäten zum NET und DAT auf. Insofern könnte ein Kompetetionsexperiment mit enantiomerenreinem (+)-**13** möglicherweise zu besseren Ergebnissen führen.

Tabelle 7: Bindungsprofil der Fluorphenoxyderivate **12** und **13** als Racemate, sowie der jeweiligen Enantiomere nach Orjales et al.⁹³

Verbindung	IC ₅₀ [nM]		K _i [nM]		
	5-HT _{1a}	5-HT _{2a}	SERT	NET	DAT
12 Racemat	>1000	>1000	1,0	NA	NA
(-) 12	>1000	>1000	1,9	13,5	461,3
(+) 12	>1000	>1000	7,3	98,3	163,0
13 Racemat	>1000	>1000	1,1	NA	NA
(-) 13	>1000	>1000	45,9	>1000*	253,4
(+) 13	>1000	>1000	0,4	111,4	821,0

*: IC₅₀ [nM]

3.3.6 Zwischenzusammenfassung der Ergebnisse

Die Radiosynthese der beiden [¹⁸F]Fluorphenoxyderivate **12** und **13** wurde ausgehend von entsprechenden Iodoniumyliden als Vorläufer erfolgreich durchgeführt. Die Synthese geeigneter Iodoniumsalze als Vorläufer erwies sich als zu problematisch. Die Ylide konnten allerdings mit etwa 30 % und 40 % in verhältnismäßig guten Ausbeuten hergestellt werden. An dieser Stelle erwies sich ein zuvor entwickeltes Eintopfverfahren zur Synthese der Ylide als nützlich, da auf die ansonsten notwendige Isolierung der entsprechenden Diacetoxyiodaryle als Ausgangsmaterial verzichtet werden konnte.

Die bemerkenswerte Reaktivität dieser Verbindungen, welche ausgehend von nukleophilem n.c.a. [^{18}F]Fluorid einen Zugang zu elektronenreichen Fluoraromaten eröffnet, führt allerdings zur Bildung zahlreicher inaktiver Nebenprodukte während der Markierungsreaktion. Dies machte eine komplizierte Aufreinigung erforderlich, welche über eine zweifache HPLC realisiert wurde. Im Fall des Fluorphenoxyderivates **13** entstand ein radioaktives Nebenprodukt, welches nur teilweise abgetrennt werden konnte. Das chromatographische Verfahren zur Abtrennung dieser Verbindung muss noch weiter optimiert werden.

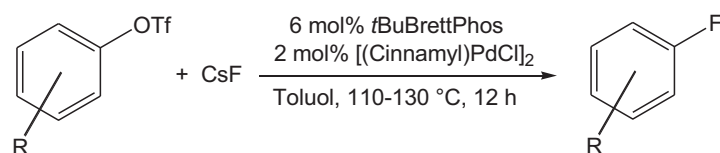
In ersten *in vitro* Untersuchungen mit [^{18}F]**12** wurde für die Verbindung jedoch ein für einen Radiotracer zu hohes Maß an unspezifischer Bindung nachgewiesen, weshalb sich die Verbindung nicht für eine weitere Entwicklung eignet. Die entsprechenden Untersuchungen stehen für [^{18}F]**13** noch aus.

3.4 Versuche zu Palladium-katalysierten ^{18}F -Fluorierungen

3.4.1 Vorüberlegungen

Als neue Methode wurde das palladiumkatalytische Verfahren nach Watson et al.⁵⁹ zur Fluorierung mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid getestet. Als Testsystem wurde Toluol-4-trifluormethansulfonat herangezogen, da es sich um einen elektronenreichen Aromaten ohne potentiell störende funktionelle Gruppen handelt und Triflatreste die beste Abgangsgruppe für die Reaktion darstellt.⁵⁹ Als Palladiumquelle wurde $[(\text{Cinnamyl})\text{PdCl}]_2$ in Kombination mit BrettPhos als Ligand verwendet.

Zuvor musste allerdings noch ein passendes Reaktionsprotokoll festgelegt werden, dass sich zunächst an den von Watson et al. publizierten Bedingungen orientierte. Hierbei wird das Arylsulfonat in Gegenwart von 2 mol % $[(\text{Cinnamyl})\text{PdCl}]_2$ (entspricht 4 mol % Pd) und 6 mol % *t*BuBrettPhos mit 2 Äquivalenten Caesiumfluorid umgesetzt (Schema 36).⁵⁹ Nach dieser Vorschrift werden alle Edukte unter Schutzgas eingewogen, zusammen in einem Reaktionsgefäß vorgelegt und erst direkt vor der Reaktion Lösungsmittel zugesetzt und zur Reaktion gebracht.



Schema 36: Übliche Reaktionsbedingungen zur Pd-katalytischen Fluorierung nach Watson et al.⁵⁹

Diese Prozedur kam so nicht in Frage, da das Fluor-18 produktionsbedingt nur in wässriger Lösung zur Verfügung stand, weshalb das [¹⁸F]Fluorid zuvor in einem separaten Schritt getrocknet wurde. In diesem Schritt erfolgte auch bereits ein Zusatz von Fluoridträger in Form von CsF und gegebenenfalls der optionale Zusatz einer Base in Form wässriger Lösungen. Diese wurden zusammen mit dem [¹⁸F]Fluorid in der üblichen Weise über azeotrope Destillation mit Acetonitril getrocknet. Im Folgeschritt wurden dann die restlichen Komponenten als Lösung in wasserfreiem Toluol zugegeben, bei der gewünschten Temperatur zur Reaktion gebracht und das Produktgemisch im Anschluss mittels Radio-HPLC analysiert.

Als Ansatzgröße wurden zunächst 50 µmol Sulfonatvorläufer pro Reaktion, je in einem ml Toluol, gewählt. Das Katalysatorsystem wurde aus 4 mol% Pd (bzw. 2 mol% [(Cinnamyl)-PdCl]₂) und 6 mol% BrettPhos als Ligand hergestellt. Bei Versuchen mit Trägerzusatz wurde dieser entgegen der Vorschrift von Watson et al. auf maximal 1 Äquivalent begrenzt, da ein höherer Gehalt zu einer Reduktion der maximalen radiochemischen Ausbeute führt.

3.4.2 Erste Markierungsversuche

Zunächst wurden [(Cinnamyl)PdCl]₂, Brettphos und Toluol-4-trifluormethansulfonat unter einer geschlossenen Schutzgasatmosphäre in separate Glasgefäße eingewogen und diese vor dem Ausschleusen mit einem Septum verschlossen. Im Anschluss sollten diese als Lösungen mit bekannter Konzentration zur genauen Einstellung der Zusammensetzung verwendet werden. Schon bei dieser Ansatzgröße war der Pd-Präkatalysator nur schwierig im Ultraschallbad in Lösung zu bekommen.

Im ersten Versuch wurde [¹⁸F]Fluorid ohne Base mit einem Zusatz von 40 µmol Träger getrocknet, dann eine Mischung von 50 µmol Vorläufer, 2 mol% [(Cinnamyl)PdCl]₂ und 6 mol % BrettPhos in 1 ml Toluol zugegeben und das Gemisch im Ölbad auf 125 °C erwärmt. Nach 5, 15 und 60 Minuten wurden Proben entnommen, in HPLC-Laufmittel verdünnt und mittels Radio-HPLC analysiert. Hierbei ergaben sich nach 5, 15 und 60 Minuten

radiochemische Ausbeuten von 44 %, 65 % und 82 %. Da die Proben auffällig wenig Radioaktivität enthielten, wurde die gesamte Reaktionsmischung im Anschluss an die Reaktion entfernt, das Reaktionsvial mit Toluol nachgespült und anschließend die verbliebene Radioaktivität gemessen. Hierbei zeigte sich, dass mehr als 95 % der Aktivität in Form von Feststoffen und vermutlich auch an den Gefäßwänden gebunden im Vial verblieben waren, was eine Folge der geringen Löslichkeit von CsF (bzw. Salzen im Allgemeinen) in Toluol ist. Diese Aktivität konnte nahezu vollständig in einer Mischung aus Methanol und Wasser (50:50) aufgenommen und mittels Radio-HPLC analysiert werden, wobei neben [^{18}F]Fluorid keine weiteren radioaktiven Komponenten enthalten waren.

In den folgenden Versuchen wurde das Reaktionsvial jeweils immer mit Toluol nachgespült, um zusätzlich zur RCA der markierten Produkte die Menge an nicht isolierbarer Aktivität zu bestimmen. Diese wird im Folgenden als „Fluoridverlust“ bezeichnet. Sie liefert eine nützliche Aussage über die Qualität der Reaktion, da dieser Verlust bei einer Synthese einen Großteil des Unterschiedes zwischen der aus der Lösung bestimmten und der tatsächlich isolierbaren RCA darstellt.

In den folgenden Versuchen wurden bei gleicher Vorläufer- und Katalysatorkonzentration, allerdings in 0,5 ml Toluol (entsprechend einem 25 μmol Ansatz), zunächst verschiedene Aktivatorsysteme und Basen als Zusatz getestet, um das Problem der geringen Löslichkeit zu beheben. Unter Verwendung von Kryptofix[®] 2.2.2 (10 mg, 2:1 im molaren Verhältnis zu K_2CO_3) ohne Trägerzusatz wurde kein Produkt mehr gebildet und ein [^{18}F]Fluorid-Verlust von 86 % beobachtet. Dies war insofern nicht weiter verwunderlich, da mit Kalium als Kation nach Watson et al. ohnehin eine schlechtere Reaktivität zu erwarten ist⁵⁹ und zudem ohne einen Zusatz von Träger gearbeitet wurde. Da hier aber auch nur eine marginale Verbesserung der Löslichkeit des [^{18}F]Fluorids trotz trägerarmer Bedingungen und PTK zu beobachten war, wurden keine weiteren Experimente mit diesem System durchgeführt.

Zwei Experimente, in denen versucht wurde Caesiumfluorid mittels Dimethylpolyethylenglycol 400 (PEG 400)^V bzw. Dibenzo-24-Krone-8 in Lösung zu halten, schlugen mit [^{18}F]Fluoridverlusten von über 90 % ohne jegliche Produktbildung ebenfalls fehl. Unter Verwendung von 100 μmol Tetrabutylammoniumhydrogencarbonat ohne Trägerzusatz konnte ebenfalls bei einem [^{18}F]Fluoridverlust von 80 % keine Produktbildung nachgewiesen werden. Das gleiche Experiment mit Hexadecyltrimethylammoniumbromid führte ebenfalls zu keiner Produktbildung, jedoch war der [^{18}F]Fluorid-Verlust mit 60 % relativ niedrig.

^V In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung spezifizieren Buchwald et al. den von ihnen verwendeten PTK als Me₂PEG 2000 (Buchwald, S. L. et al., WO 2011/008725).

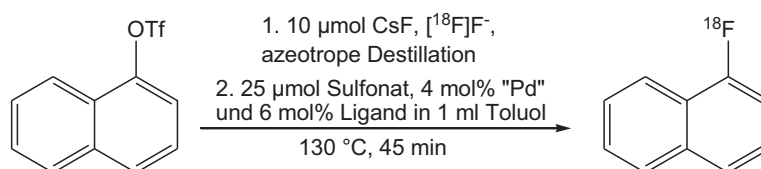
Eine Kombination von 3 μmol Tetrabutylammoniumhydrogencarbonat als Base/PTK mit 6 μmol CsCl als „Caesiumquelle“ führte nur zur Bildung eines Nebenproduktes bei einem Verlust an $[^{18}\text{F}]$ Fluorid von 76 %. Reaktionen mit geringen Mengen Caesiumcarbonat (1 mg und weniger) führten zu niedrigeren Verlusten an $[^{18}\text{F}]$ Fluorid, allerdings ebenfalls lediglich zur Ausbildung des gleichen Nebenproduktes. Möglicherweise handelt es sich hierbei um ein Produkt aus einem durch Deprotonierung des Präkatalysatorliganden gebildeten Cinnamyl Kations und $[^{18}\text{F}]$ Fluorid. Dies konnte allerdings nicht bewiesen werden.

Trotz der vorwiegend schlechten Ergebnisse konnten aus diesen ersten Versuchen einige wichtige Rückschlüsse gezogen werden. Die Schwierigkeiten, welche bei diesen ersten Versuchen auftraten, hingen maßgeblich mit der geringen Löslichkeit des Caesiumfluorids im Reaktionsgemisch und dem daraus resultierenden hohen Verlust an den Gefäßwänden zusammen. Zudem ist das Modellsystem wegen einer möglichen Isomerenbildung während der Reaktion problematisch und wurde für die weiteren Versuche durch Naphthalin-1-trifluormethansulfonat als neuem Modellvorläufer ersetzt. Um das Problem des Fluoridverlustes an der Glaswand zu minimieren, wurde ein neues Reaktionsgefäß konstruiert.

Als Material für ein derartiges Reaktionsgefäß kommt der Glaskohlenstoff Sigradur[®] G in Frage, welcher sich schon früher für diesen Zweck als optimal geeignet erwiesen hatte.²⁰ Die Kristallwachstumstiegel vom Typ GCG 07 (HTW Germany) haben mit 7 ml ein geeignetes Volumen, mussten aber noch mit einer passenden Verschlusskappe versehen werden, die musste Arbeiten unter vermindertem Druck (azeotrope Destillation), erhöhtem Druck (Reaktionen über dem Siedepunkt von Toluol) und die Zugabe von Lösungen ermöglicht.

3.4.3 Weitere Untersuchungen und erstes Standardprotokoll

In der ersten Versuchsserie wurden unter basenfreien Bedingungen und ohne Phasentransferkatalysator mit Trägerzusatz die besten Ergebnisse erzielt. Hieran orientiert wurde unter Berücksichtigung des Trocknungsschrittes ein erstes Standardprotokoll erstellt, von dem aus weitere Optimierungen unter Verwendung des neuen Reaktionsgefäßes aus Glaskohlenstoff erfolgen sollten (Schema 37). Unter diesen Bedingungen konnte 1- $[^{18}\text{F}]$ Fluornaphthalin mit einer radiochemischen Ausbeute von 5,8 % hergestellt werden. Der hierbei auftretende Verlust an Radioaktivität lag trotz der Basen- und PTK-freien Bedingungen nur bei 63 %.



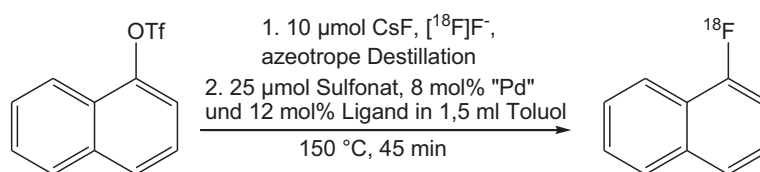
Schema 37: Vorläufiges Protokoll für palladiumkatalytische ^{18}F -Fluorierungen von Arenen

In Reaktionen nach dem vorläufigen Protokoll wurde zunächst das Katalysatorsystem variiert. Als erstes wurde $[\text{CodPd}(\text{CH}_2\text{TMS})_2]$ als alternativer Präkatalysator getestet. In einem ersten Versuch mit 4 mol % Palladium und 6 mol % Ligand wurde das Produkt nur in Spuren nachgewiesen. Ein Vergleich mit Watsons Bedingungen zeigte allerdings, dass hier höhere Katalysatormengen zu einer Verbesserung führen könnten. Unter Verwendung von 8 mol % $[\text{CodPd}(\text{CH}_2\text{TMS})_2]$ und 12 mol% BrettPhos wurde das Produkt mit radiochemischen Ausbeuten von 7 % und 35 %, jeweils bezogen auf die Aktivität in der flüssigen Phase, hergestellt. Bei dem Versuch mit 35 % RCA ist zu beachten, dass der ^{18}F Fluorid-Verlust mit 81 % in Form von nicht isolierbaren radioaktiven Komponenten besonders hoch war. Legt man einen durchschnittlichen Wert für diesen Verlust von etwa 60 % zugrunde, würde daraus unter der Annahme, dass es sich bei dem Verlust um reines ^{18}F Fluorid handelt, eine RCA von ca. 17 % folgen, was immer noch dem bis dahin besten Ergebnis entspricht. Deshalb wurden im Folgenden doppelte Mengen an Katalysator und Ligand verwendet. Eine Erhöhung des Katalysator zu Ligand Verhältnisses von 1:1,5 auf 1:3 führte zu einer radiochemischen Ausbeute von 9 %. Mit einem Katalysator zu Ligand Verhältnis von 1:1,13 wurde dagegen keinerlei Produktbildung gefunden. Deshalb erfolgte hier keine Anpassung der Reaktionsbedingungen.

Mit $[\text{CodPd}(\text{CH}_2\text{TMS})_2]$ und BrettPhos als Ligand wurde ferner ein Blindexperiment ohne Sulfonat-Vorläufer durchgeführt, bei dem keine Bildung von Nebenprodukten nachgewiesen werden konnte. In späteren Experimenten trat allerdings auch bei Verwendung dieses Präkatalysators ein Nebenprodukt auf. Das scheinbar willkürlichen Auftreten dieses Nebenproduktes und das Fehlen eines verhältnismäßig hohen Anteiles an Radioaktivität in der Gesamtbilanz der Reaktion lässt vermuten, dass das Nebenprodukt unter den Reaktionsbedingungen gasförmig ist und entweder als solches entweicht, oder in Strukturmaterialien wie beispielsweise das Septum einzieht.

Eine weitere Variable ist der Ligand. Mit *t*BuBrettPhos als Ligand konnten unter den Standardbedingungen mit Zusatz von 0,5 mg Cs_2CO_3 eine radiochemische Ausbeute von 25 %, bezogen auf die in Lösung befindlichen radioaktiven Komponenten, erzielt werden. Hierbei blieb der Fluoridverlust mit 63 % im üblichen Rahmen, woraus eine isolierbare

Ausbeute von 8 % folgt. Unter Verwendung des neuen Liganden konnte hiermit erstmals ein Basenzusatz verwendet werden, ohne dass die Produktbildung unterdrückt war. In einem weiteren Experiment, in dem entgegen der Standardprozedur nur 5 μmol Träger und ein Basenzusatz von 0,5 mg Cs_2CO_3 genutzt wurde lag die Ausbeute, bezogen auf die in Lösung befindlichen radioaktiven Komponenten, bei 26 %. Unter Berücksichtigung eines Verlustes von 62 % der ^{18}F -Aktivität während der Abtrennung des Reaktionsgemisches ergibt sich eine isolierbare RCA von 9 %.



Schema 38: Überarbeitetes Protokoll für palladiumkatalytische ^{18}F -Fluorierungen von Arenen

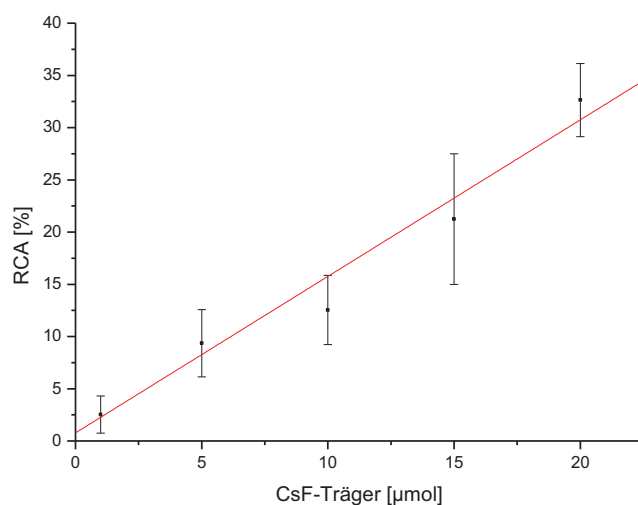


Abbildung 17: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute der Palladium-katalysierten ^{18}F -Fluorierung des 1-Naphthyltriflats von der Menge an zugesetztem Fluorid-Träger. Reaktionsbedingungen: 25 μmol 1-Naphthyltriflat, 8 mol% $[\text{CodPd}(\text{MeTMS})_2]$, 12 mol% tBuBrettPhos, 1,5 ml Toluol, 150 °C, 45 Minuten Reaktionszeit

Nach dem überarbeiteten Protokoll wurde zunächst die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Menge an zugesetztem Träger untersucht. Hierzu wurde der Träger in Schritten von 5 μmol variiert, wobei sich ein linearer Zusammenhang von radiochemischer

Ausbeute und Trägermenge ergab, wie in Abbildung 17 graphisch dargestellt ist. Da in Reaktionen ohne Trägerzusatz kein Produkt gebildet wurde, wurden weitere Experimente mit einem Trägerzusatz von 1 μmol durchgeführt.

Wie aus den Ergebnissen klar hervorgeht, kann die Reaktion nicht ohne Trägerzusatz erfolgen. Um diesen zu ersetzen wurden Experimente mit Caesiumchlorid (25 μmol und 0,75 μmol) als „Pseudoträger“ durchgeführt. Hierbei konnte ebenfalls kein Produkt isoliert werden. Experimente unter Zusatz von Caesiumcarbonat als Pseudoträger führten auch ebenfalls nicht zu einer Produktbildung.

Um die Möglichkeit eines Zusatzes von Carbonat als Base genauer zu untersuchen, wurde die Reaktion unter dem weiterentwickelten Standardprotokoll (Schema 38) und Verwendung verschiedener Mengen Caesiumcarbonat als Zusatz untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 18 dargestellt.

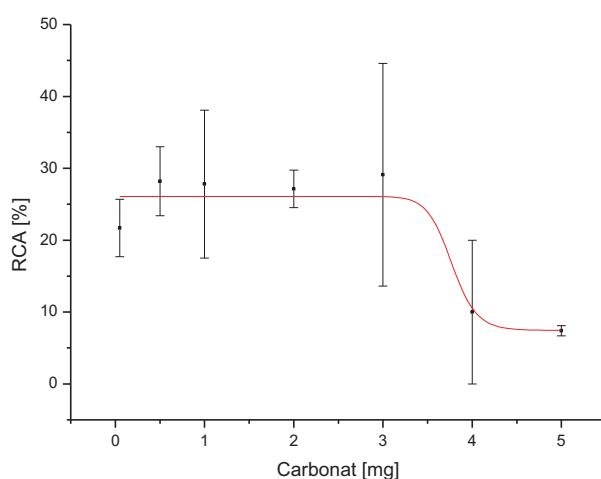


Abbildung 18: Abhängigkeit der RCA von der Menge an zugesetztem Caesiumcarbonat

Reaktionsbedingungen: 25 μmol 1-Naphthyltriflat, 10 μmol CsF, 8 mol% [CodPd(MeTMS)₂], 12 mol% tBuBrettPhos, 1,5 ml Toluol, 150 °C, 45 Minuten Reaktionszeit

Hierbei zeigte sich, dass der Zusatz von Caesiumcarbonat in geringen Mengen (0-3 mg) keinen negativen Einfluss auf die radiochemische Ausbeute hat. Zusätze von mehr als 3 mg in 1,5 ml führten allerdings zu einer Abnahme der RCA. Ein positiver Effekt dieses Zusatzes zeigt sich allerdings in der Verringerung des Fluoridverlustes. Dieser wird von durchschnittlich 60-70 % ohne Carbonat um etwa 20 % auf 40-50 % bei Zusätzen von 1-5 mg pro 1,5 ml verringert. Eine Auftragung der isolierbaren RCA (im Diagramm mit iRCA bezeichnet) gegen die Menge an Caesiumcarbonat befindet sich in Abbildung 19.

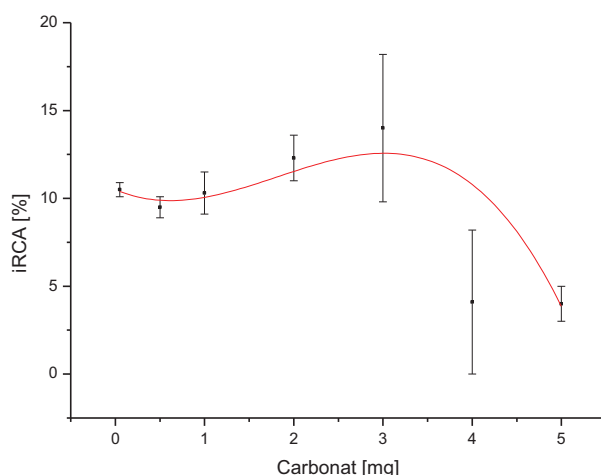


Abbildung 19: Isolierbare RCA in Abhängigkeit des Zusatzes an Caesiumcarbonat

Reaktionsbedingungen: 25 μmol 1-Naphthyltriflat, 10 μmol CsF, 8 mol% [CodPd(MeTMS)₂], 12 mol% tBuBrettPhos, 1,5 ml Toluol, 150 °C, 45 Minuten Reaktionszeit

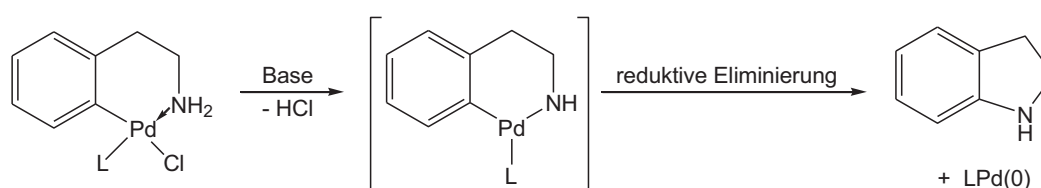
Im Bereich von 3 mg der Base trat ein leicht positiver Effekt auf, allerdings bei gleichzeitiger Verschlechterung der Reproduzierbarkeit. Vermutlich verhindert das Carbonat teilweise eine Inaktivierung des Fluorids, z.B. durch Oberflächenadsorption. Durch den höheren Anteil an Fluorid in Lösung wird auch eine höhere isolierbare Ausbeute beobachtet, wobei der relative Umsatz und damit die RCA unverändert bleiben.

3.4.4 Schlussfolgerungen zu Pd-katalysierten ¹⁸F-Radiofluorierungen

In weiten Teilen sind die Ergebnisse deckungsgleich mit denen von Watson et al.⁵⁹, welche das Problem der langen Reaktionszeiten einfach durch einen hohen Reagenzienüberschuss lösten. Das Problem der geringen Löslichkeit von Caesiumfluorid lösen die Autoren durch Anwendung eines mikrofluidischen Systems, in welchem die Reaktion in einem mit festem Caesiumfluorid beschickten Reaktor durchgeführt wird.⁹⁵ Hiermit kann auch die außerordentlich hohe RCA von 82 % im ersten Versuch erklärt werden. Durch die stetige Entnahme von (flüssigen) Proben ähnelten die Bedingungen im ersten Ansatz gegen Ende des Versuches zunehmend dem mikrofluidischen System, da das Caesiumfluorid als Feststoff im Reaktionsgefäß verblieb und sich somit im Vergleich zur flüssigen Phase „anreicherte“. Diese Art der Reaktionsführung ist jedenfalls für Radiofluorierungen nicht brauchbar.

Rückblickend lag das größte Problem bei der Durchführung dieser ¹⁸F-Fluorierungen in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Es traten in vielen Fällen große Schwankungen der

radiochemischen Ausbeute auf, und häufig wurde bei Wiederholungsexperimenten ohne erkennbaren Grund kein Umsatz festgestellt. Aufgrund der hohen Zahl an Parametern und der niedrigen Löslichkeit einiger Komponenten (Salze und Präkatalysator) gestaltet sich eine Fehlersuche allerdings schwierig. Hier könnte die Anwendung von geeigneteren Präkatalysatoren eine Verbesserung bedeuten. Hierzu sind spezielle Präkatalysatoren erhältlich, welche baseninduziert direkt die katalytisch aktive Palladiumspezies $\text{LPd}(0)$ eliminieren (Schema 39).⁹⁶



Schema 39: Moderne Präkatalysatoren für Pd-katalysierte Reaktionen

Mit diesen Präkatalysatoren ließe sich das Problem einer möglichen Reaktion des ^{18}F -Fluorids mit Liganden des Präkatalysators eliminieren, wie dies beim Cinnamyl Ligand angenommen wurde. Ein Problem könnte aber das hier noch vorhandene, möglicherweise für ^{18}F -Fluorierungsreaktionen zu acide Proton am gebildeten Amin darstellen. Dieses müsste zuvor beispielsweise mit einer N-Methylgruppe geschützt werden, was die Entwicklung eines alternativen Präkatalysators erforderlich macht. Da die Synthese eines derartigen Präkatalysators noch nicht erfolgt ist, dessen Funktionalität nicht nachgewiesen und sein Nutzen für die vorliegende Reaktion unbekannt ist, wurde diese Möglichkeit aus Zeitgründen nicht getestet.

Eine weitere Möglichkeit, das Problem der n.c.a. Markierungen anzugehen, könnte in einer direkten „nukleophilen Substitution“ am Komplex liegen. Zusammengenommen sprechen Details wie die Abhängigkeit der Ausbeute vom verwendeten Kation und der große benötigte Fluoridüberschuss dafür, dass das eigentliche Problem im Transmetallierungsschritt des Katalysezyklusses liegt. An dieser Stelle könnte es sich als nützlich erweisen, zunächst den Schritt der oxidativen Addition separat auszuführen und anschließend in einer eigenständigen Versuchsreihe nur die Einbringung des Fluorids in den Komplex zu optimieren. Für die Durchführbarkeit von ^{18}F -Fluorierungen auf trägerarmem Niveau ist dies der kritische Schritt. Trotz zahlreicher Schwierigkeiten konnte ein zwei Stufen Standardprotokoll entwickelt werden, mittels dem Palladium-katalysierte ^{18}F -Fluorierungen unter Trägerzusatz erfolgen können. Aufgrund des Problems der niedrigen Löslichkeit von Caesiumfluorid in Toluol (bzw. unpolaren Lösungsmitteln) und der Affinität von ^{18}F -Fluorid zu Glasoberflächen

wurde ein spezielles Reaktionsgefäß aus Glasskohlenstoff konstruiert. Hierdurch wurden die [^{18}F]Fluoridverluste deutlich begrenzt, was zu einer erheblichen Verbesserung bei isolierten Ausbeuten führte. Es wurden jedoch keine geeigneten Bedingungen gefunden, unter denen die Reaktion auch ohne Trägerzusatz zu brauchbaren Ergebnissen führt.

Insgesamt handelt es sich um eine vielversprechende Reaktion, deren radiochemische Anwendbarkeit allerdings viel Entwicklungsarbeit erfordern dürfte. Da auf trägerarmem Niveau ohnehin keine „echte“ Katalyse möglich ist, könnte hier ein „weg von der katalytischen Denkweise“ möglicherweise zielführender sein. Bislang ist die Synthese alternativer Fluorierungsverfahren wie z.B. Selectfluor[®] aufgrund des auch hier notwendigen Trägerzusatzes bei gleichzeitiger komplizierter Reaktionsführung unterlegen. Im Falle einer Anwendbarkeit unter trägerarmen Bedingungen könnte die komplizierte Reaktionsführung allerdings in Kauf genommen werden.

4. Experimenteller Teil

4.1 Geräte und Materialien

Chemikalien

Alle verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Sigma-Aldrich Corporation oder VWR International GmbH bezogen und, sofern nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung in der erhaltenen Reinheit verwendet.

HPLC-Systeme

Die Radionalytik wurde für alle Produkte mittels Flüssigchromatographie auf einem HPLC-System (Anlage 1), bestehend aus einer „Knauer Smartline Pump 1000“ mit verschiedenen Säulen (siehe Tabelle 8) und je einem Rheodyme Injektionsventil (6 Wege) ausgerüstet mit 50 µl Schleifen („loop“) vor und hinter der Säule zur Probeaufgabe durchgeführt. Hieran war ein Knauer K-2501 UV-Detektor und ein System zur Bestimmung der Radioaktivität, bestehend aus einer EG&E Ortec Model 276 Photomultiplier Base mit einem ACE Mate Signalverstärker und einem NaI(Tl) Detektorkristall angeschlossen. Für die Abtrennung von n.c.a. Produkten wurde der Loop vor der Säule durch einen 200 µl Loop ersetzt und ein 3-Wege Ventil hinter dem Radioaktivitätsdetektor installiert.

Tabelle 8: Verwendete HPLC-Säulen zur Bestimmung der RCA

Modell (Hersteller: Phenomenex)
Luna [®] 5 µm C18(2) 100 Å LC Column 250 x 4.6 mm
Luna [®] 5 µm C8(2) 100 Å LC Column 250 x 4.6 mm
Luna [®] 5 µm Phenyl-Hexyl 100 Å LC Column 250 x 4.6 mm
Luna [®] 5 µm PFP(2) 100 Å LC Column 250 x 4.6 mm
Gemini [®] 5 µm C18 110 Å LC Column 250 x 4.6 mm
Lux 5 µm Cellulose-2 LC Column 250 x 4.6 mm

Die Abtrennung von Zwischenprodukten mittels semi-präparativer HPLC erfolgte auf einer HPLC-Anlage (Anlage 2) bestehend aus einer Merck Hitachi L-6000 Pumpe, einem Rheodyme Injektionsventil (6 Wege) ausgerüstet mit einer 1-ml Probeschleife, einem Sykam

S3300 UV-Detektor und einer EG&G Ortec Model 276 Photomultiplier Base mit ACE Mate Signalverstärker und NaI(Tl) Detektorkristall zur Radioaktivitätsmessung, sowie einem 3-Wege Ventil zur Abtrennung der gewünschten Fraktion. Als Säule wurde eine Phenomenex „Luna[®] 5 µm PFP(2) 100 Å LC Column 250 x 10 mm“ und eine Phenomenex „Luna[®] 5 µm Phenyl-Hexyl 100 Å LC Column 250 x 10 mm“ verwendet.

NMR

Die ¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-NMR Spektren wurden jeweils auf einem der zwei Spektrometer Bruker DPX Avance 200 (INM-5) oder Varian-Inova 400 (ZCH) aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind in ppm relativ zu den Signalen der Lösungsmittel angegeben. Multiplizitäten werden mit s für Singulett, d für Duplett, t für Triplet q für Quartett und m für Multiplett bezeichnet. Eine Zuordnung der Signale erfolgte nur, sofern das Spektrum ausreichend aufgelöst und nicht literaturbekannt war.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden auf einem „Vario EL Cube“ der Firma Elementar Americas, Inc. durchgeführt.

Massenspektrometer

Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden an einem Automass Multi III der Firma Thermoquest mittels Elektronensprayionisierung (ESI) durchgeführt. Die Hochaufgelösten Massespektren wurden auf einem Finnigan MAT 95 Massenspektrometer aufgenommen.

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurde auf einem Büchi „B-540 Melting Point Analyzer“ bestimmt.

Radioaktivitätsdetektor

Die Radioaktivität aller Proben wurde quantitativ auf einem „PTW-Curiementor 2“ Detektor bestimmt.

Sigradur[®] G Reaktionsgefäß

Das Sigradur[®] G Reaktionsgefäß für die Palladium-katalysierten Radiofluorierungen bestand aus einem 7-ml Kristallwachstumstiegel der Firma HTW-Germany vom Typ GCG 07 und einer speziellen, selbst angefertigten PEEK Verschlussschraube. Diese hatte an der Unterseite

eine ausgefräste Fassung für den Tiegel, eine senkrechte Bohrung für die Zugabe von Lösungen und die Anschlüsse für die azeotrope Destillation sowie zwei Gewinde für die Dicht- und Deckelmutter. Als Deckel wurde eine Mutter mit Einfassung für ein Septum verwendet und als Dichtung ein O-Ring, welcher nach Fixierung der Dichtmutter den Tiegel gegen die Verschlusschraube abdichtet. Gegen Überdruck wurde das Reaktionsgefäß durch zwei Halteplatten mit entsprechenden Fassungen für die Verschlusschraube und den Tiegel gesichert, welche durch zwei gegen die Platten verschraubten Haltebolzen fixiert wurden. Eine Schematische Darstellung befindet sich in Abbildung 20.

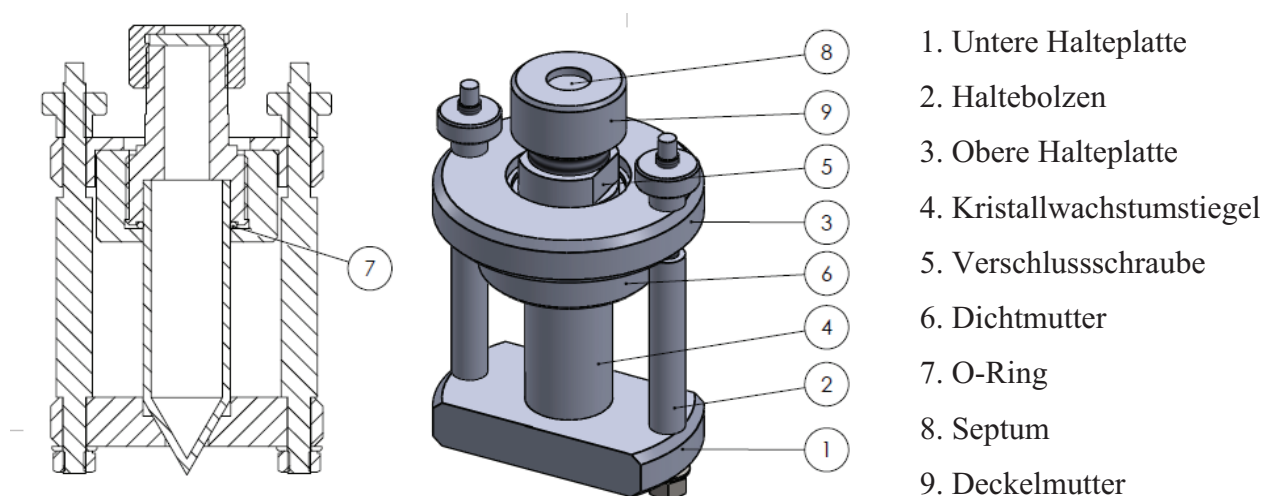


Abbildung 20: Sigradur® G Reaktionsgefäß

4.2 Synthesen von (4-Iodphenyl)aryliodoniumsalzen

Versuch der Synthese von 4-Iod-1-diacetoxyiodbenzol (4-Iod-1-[bis(acetoxy)iod]benzol)

In einem 50-ml Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 3,3 g (10 mmol) 1,4-Diiodbenzol in 10 ml Peressigsäure (39 % AcOOH in AcOH) suspendiert und auf 40 °C erwärmt. Nachdem sich kein Produkt bildete, wurde das Gemisch anschließend für zwei Stunden bei ca. 120 °C zum Rückfluss erhitzt. Hierbei schied sich ein gelblicher Niederschlag ab. Nach Erkalten wurden die Feststoffe abfiltriert, mit Essigsäure gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 2,44 g weißer Feststoff isoliert. Es stellte sich heraus, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden war.

Fp.: ca. 220 °C (Zers. ; Lit.: 170-172 °C ³¹)

EA: Ber.: C (26.81), H (2.25), S (14.29) Gef.: O (27.35 ± 0.03), H (2.72 ± 0.02), O (21.33 ± 0.04).

2-Diacetoxyiodtoluol (2-[bis(acetoxy)iod]toluol)

*Nach Koser*⁹¹

In einem 50-ml Rundkolben wurden mit Tropftrichter 6,4 ml 2-Iodtoluol (ca. 50 mmol) vorgelegt und über ca. 1 Stunde unter Rühren 21 ml Peressigsäure (39 % AcOOH in AcOH ; ca. 125 mmol) langsam zugetropft. Nach weiteren 30 Min. Rühren hatte sich ein Feststoff aus dem gelben Reaktionsgemisch ausgeschieden. Nach 30 min, im Eisbad wurde der Feststoff abgesaugt und mit kaltem Wasser Gewaschen und aus Essigsäure umkristallisiert. Es wurden 10,68 g weißer Feststoff isoliert (65 %). Aus der Mutterlauge konnten noch weitere 3,77 g gelblicher Feststoff isoliert werden (23 %).

Fp.: 143-145 °C (Lit.⁹¹Fp.: 142-144 °C)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.20 (d, 1H), 7.57-7.54 (m, 2 H), 7.33-7.24 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.01 (s, 6H). Das Spektrum ist in Übereinstimmung mit der Literatur⁹¹.

Ms (+ c ESI): Die Verbindung war in der ESI Masse nicht ionisierbar.

*Nach McKillop*⁸⁹

In einem 250-ml Rundkolben wurden 1,27 ml (10 mmol) 2-Iodtoluol mit 90 ml Eisessig aus 40 °C erwärmt. Anschließend wurden über ca. 30 Minuten portionsweise 15,3 g (ca. 100 mmol) Natriumperborat Tetrahydrat zugegeben. Nach 3 Tagen Rühren bei 40 °C wurde das Reaktionsgemisch auf etwa die Hälfte seines Volumens eingeeengt, mit 100 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 25 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das Rohprodukt aus Essigsäure unter Zugabe von wenig Hexan ausgefällt. Es wurden 2,4 g weißer Feststoff isoliert (71 %).

Fp.: 145-147 °C

¹HNMR: Identisch mit vorangegangenem Versuch (siehe oben)

2-[Hydroxo(tosyloxo)iod]toluol (o-MeHTIB, 6)

*Nach Koser*⁹¹

In je einem 100-ml Erlenmeyerkolben wurden 8,21 g (20,2 mmol) 2-Diacetoxyiodtoluol und 6,75 g (20,2 mmol) TsOH in möglichst wenig Acetonitril in der Siedehitze gelöst (in beiden Fällen ca. 25 ml). Anschließend wurde die heiße Lösung mit der Sulfonsäure zu der Lösung

von der Diacetoxyiodverbindung zugegeben. Hierauf trat unverzüglich eine intensive Gelbfärbung auf. Nach Erkalten auf Raumtemperatur wurde die Kristallisation im Tiefkühlfach vollendet, und nach 16 Stunden wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit 50 ml Ether trituriert, erneut abfiltriert, mit Ether gewaschen und an der Luft getrocknet. Es wurden 7,79 g gelber Feststoff isoliert (95 %).

Fp.: 125-126 °C (Lit.: 108-110 °C ⁹¹)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.19 (d, 1H), 7.52-7.30 (m, 4H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.00 (bs, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). Das Spektrum ist, abgesehen von dem aziden Proton bei 6.00 ppm (Lit.: 7.65 ppm), in Übereinstimmung mit der Literatur ⁹¹.

Ms (ESI): 235.00 ([M-TsO]⁺) [75], 248.94 [14]^{*}, 468.98 [100]^{*}, 483.02 [73]^{*}, 511.03 [71]^{*}.

*: Verschiedene Ionen aus Reaktionen mit dem Lösungsmittel und mit sich selbst. Die Probe sollte erst direkt vor der Analyse in MeOH gelöst werden.

4-Iod-1-[hydroxo(tosyloxy)iod]benzol (*p*-IHTIB, 7)

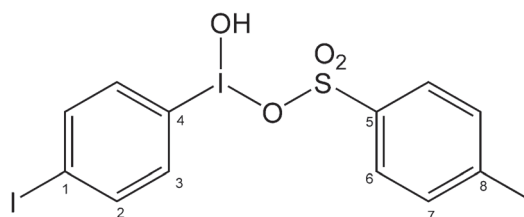
In einem 100-ml Rundkolben wurden 4,88 g (12 mmol) 2-[Hydroxo(tosyloxy)iod]benzol und 3,96 g 1,4-Diiodbenzol (12 mmol) in 30 ml DCM vorgelegt. Bereits kurz danach begann sich ein weißer Feststoff abzuscheiden. Nach 7 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde ein Feststoff abfiltriert, mit DCM und Diethylether gewaschen und an der Luft getrocknet. Das Rohprodukt (6,1 g) wurde aus ACN/MeOH (80:20) umkristallisiert. Es wurden 4,9 g weißer Feststoff (69 %) isoliert.

Fp.: 124-125 °C (Zers.)

¹H-NMR (400 MHz ; DMSO-d₆) δ: 9.73 (1 H, OH), 7.89 (4H, C2-H/C3-H), 7.41 (d, 2H, C6-H), 7.06 (d, 2H, C7-H), 2.23 (3H, CH₃).

¹³C-NMR (400 MHz ; DMSO-d₆) δ: 145.6 (C5), 140.2 (C2), 139.7^{*}, 138.3 (C8), 136.4 (C3), 128.6 (C7), 125.9 (C6), 123.2 (C4), 100.9 (C1), 94.6^{*}, 21.2 (C9).

*: Spuren von 1,4-Diiodbenzol



HRMS (FTMS + ESI): Ber.: 346.84243 ([M - TsO]⁺) Gef.: 346.84248. Die Substanz war schlecht ionisierbar. Die Probe sollte erst direkt vor der Analyse gelöst werden.

EA: Ber.: C (30.24), H (2.33), S (6.19) Gef.: C (30.23 ± 0.02), H (2.36 ± 0.03), S (6.23 ± 0.02).

Bis(4-iodophenyl)iodoniumtosylat (1a)

Analog Carroll⁷⁷

In einem 100-ml Rundkolben wurden 1,56 g (3 mmol) *p*-IHTIB in 15 ml DCM suspendiert. Anschließend wurden 744 mg (3 mmol) 4-Iodphenylboronsäure in 15 ml DCM zugegeben. Hierauf färbte sich die Lösung tief orange, klarte dann nach gelb auf und nach einiger Zeit schied sich ein weißer Feststoff ab. Nach Rühren über Nacht konnte mittels DC noch keine vollständige Umsetzung von *p*-IHTIB nachgewiesen werden. Nach einer Woche Rühren bei Raumtemperatur (Lösung orange, schmutzig weißer Feststoff) wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand (orangene, klebrige Masse) in Methanol aufgenommen und 10 Min. mit Aktivkohle bei 40 °C gerührt, abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus MeOH durch Zugabe von Diethylether umkristallisiert. Es wurden 570 mg beiger Feststoff isoliert (27 %).

Fp.: 190 °C (Zers.)

MS (+ c ESI): 532,85 ([M - TsO⁻]⁺)

Analog Carroll⁷⁷ mit alternativem Lösungsmittel

In einem 25-ml Rundkolben wurden 496 mg (2 mmol) 4-Iodphenylboronsäure in 10 ml 2,2,2-TFE vorgelegt. Anschließend wurden 975 mg *p*-IHTIB zugegeben (Suspension, nach kurzer Zeit tritt Rotfärbung ein). Nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur konnte kein *p*-IHTIB mehr nachgewiesen werden. Das Produkt wurde mit Wasser ausgefällt, abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Es konnten 855 mg beiger Feststoff isoliert werden. Das Produkt war stark mit einem Nebenprodukten verunreinigt.

Ms (+ c ESI): 450.90 [100], 464.76 [31], 532.85 [55].

Bis(4-iodophenyl)iodoniumtriflat (1b)

In einem 100-ml Rundkolben wurden 1,04 g (2 mmol) *p*-IHTIB in einer Lösung von 410 mg (2 mmol) Iodbenzol in 40 ml DCM suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden unter Rühren langsam 1,76 ml (ca. 20 mmol) TfOH zugetropft und die Mischung ohne weitere Auffrischung des Kühlbades über Nacht gerührt. Während der Zugabe der TfOH färbte sich das Gemisch tiefblau. Nach Rühren über Nacht wurde die nun rote Lösung mit Chloroform verdünnt, mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit Chloroform rückextrahiert. Die Vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum stark eingeeengt, das Produkt durch Zugabe von

Diethylether ausgefällt, mit Ether gewaschen und an der Luft getrocknet. Es wurden 1,12 g weißes Pulver isoliert (85 %).

Fp.: 142-145 °C (Lit.: 185-187 °C)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.03-7.98 (m, 4H), 7.94-7.88 (m, 4H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 77.7

MS (+ c ESI): 532.85 ($[\text{M-TfO}^-]^+$)

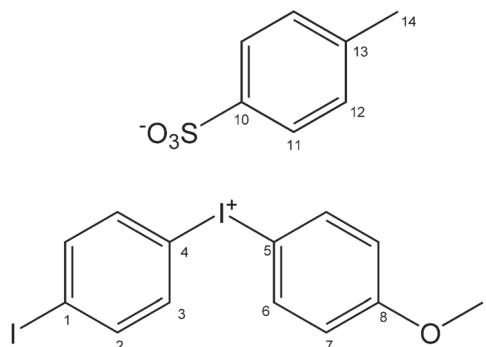
(4-Iodphenyl)(4-methoxyphenyl)iodoniumtosylat (**3a**)

In einem 10-ml Rundkolben wurden 1,04 g (2 mmol) *p*-IHTIB in 4 ml DCM vorgelegt und 220 μl Anisol zugegeben. Anschließend wurden 4 ml TFE zugegeben worauf sich das Gemisch unverzüglich blau färbte. Nach Rühren über Nacht wurde die nun bräunliche Lösung auf ca. 50 % Volumen eingeeengt und das Produkt durch Zugabe von 9 ml Ether ausgefällt. Es wurden 1,1 g beiger Feststoff isoliert (90 %).

Fp.: 175-178 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz ; DMSO- d_6) δ : 8.11 (d, 2H, C6-H), 7.89 (d, 2H, C3-H), 7.81 (d, 2H, C2-H), 7.42 (d, 2H, C11-H), 7.06 (d, 2H, C12-H), 7.00 (d, 2H, C7-H), 3.74 (s, 3H, C9-H), 2.23 (s, 3H, C14-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz ; DMSO- d_6) δ : 162.4 (C8), 146.1 (C10), 140.6 (C2), 138.0 (C13), 137.7 (C6), 136.9 (C3), 128.5 (12), 125.9 (C11), 117.9 (C7), 116.8 (C4), 106.0 (C5), 100.3 (C1), 56.1 (C9), 21.2 (C14).



HRMS (FTMS + p ESI): Ber.: 436.88938 ($[\text{M} - \text{TsO}^-]^+$) Gef.: 436.88927

HRMS (FTMS - p ESI): Ber.: 171.01214 ($[\text{TsO}^-]$) Gef.: 171.01206

EA: Ber.: C (39.49), H (2.98), S (5.27) Gef.: C (39.16 ± 0.07), H (2.85 ± 0.01) S (5.33 ± 0.05).

In einem weiteren Ansatz in 6 ml DCM mit einem Zusatz von 200 μl TFE konnte das Produkt rein als weißer Feststoff, jedoch nur in einer Ausbeute von 68 % gewonnen werden.

(4-Iodphenyl)(2-thienyl)iodoniumtosylat (**2a**)

Die Synthese wurde analog **3a** in DCM/TFE 60:40 als Lösungsmittel durchgeführt.

Ausbeute: 89 %

Fp.: 150 °C (Zers.)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz ; DMSO- d_6) δ : 8.02 (d, 1H, C8-H), 7.96-7.93 (m, 3H, C3-H {2H, d ~ 7.54 ppm} / C6-H {1H, d ~ 7.94}), 7.84 (d, 2H, C2-H), 7.43 (d, 2H, C10-H), 7.14-7.12 (t or dd, 1H, C7-H), 7.07 (d, 2H, C11-H), 2.24 (s, 3H, C13-H).

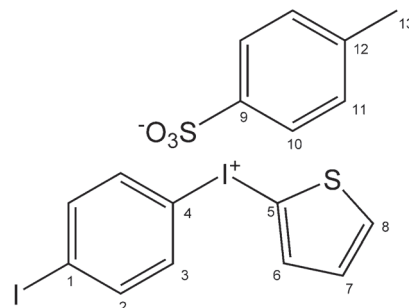
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz ; DMSO- d_6) δ : 146.1 (C9), 141.0

(C8), 140.7 (C2), 138.0 (C9), 137.9 (C6), 136.7 (C3), 130.1 (C7), 128.5 (C11), 125.9 (C10), 119.2 (C4), 101.3 (C5), 100.6 (C1), 21.2 (C13).

HRMS (FTMS + p ESI): Ber.: 583.84737 ($[\text{M} - \text{TsO}]^+$) Gef.: 412.83518.

HRMS (FTMS - p ESI): Ber.: 171.01214 ($[\text{TsO}]^-$) Gef.: 171.01205.

EA: Ber.: C (34.95), H (2.42), S (10.98) Gef.: C (34.91 ± 0.06), H (2.41 ± 0.03), S (10.90 ± 0.01).



(4-Iodophenyl)(4-methoxyphenyl)iodoniumtriflate (3b)

In einem 100-ml Erlenmeyerkolben wurden 620 mg (ca. 1 mmol) (4-Iodophenyl)(4-methoxyphenyl)iodoniumtosylat **3a** in 2 ml Methanol gelöst. Anschließend wurde eine Mischung von 10 ml DCM und 300 μl TfOH zugegeben. Nach inniger Durchmischung wurde das Produkt durch Zugabe von 50 ml Ether über Nacht im Kühlschrank ausgefällt. Es wurden 440 mg (75 %) beiger Feststoff isoliert.

Fp.: 240-242 °C (Zers.)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz ; DMSO- d_6) δ : 8.12 (d, 2H, C6-H), 7.90 (C3-H), 7.84 (C2-H), 7.03 (d, 2H, C7-H), 3.75 (s, 3H, C9-H).

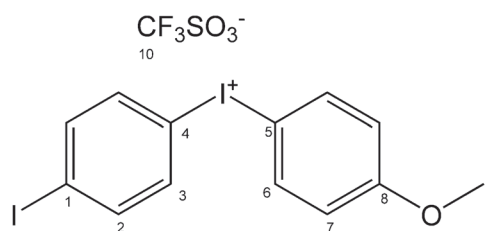
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz ; DMSO- d_6) δ : 162.5 (C8), 140.7 (C2), 137.7 (C6), 136.8 (C3), 121.1 (quartett, C10), 117.9 (C7), 116.8 (C4), 105.9 (C5), 100.4 (C1), 56.1 (C9).

$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz ; DMSO- d_6) δ : -77.8

HRMS (FTMS + p ESI): Ber.: 436.88938 ($[\text{M} - \text{TfO}]^+$) Gef.: 436.88924

HRMS (FTMS - p ESI): Ber.: 149.06966 ($[\text{TfO}]^-$) Gef.: 148.95250

EA: Ber.: C (28.69), H (1.89), S (5.47) Gef.: C (29.49 ± 0.05), H (1.98 ± 0.02), S (5.50 ± 0.02).



(4-Iodphenyl)(2-thienyl)iodoniumtriflat (2b)

Die Anionenmetathese wurde analog **3b** durchgeführt.

Ausbeute: 69 %

Fp.: 147-148 °C (Zers.)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz ; DMSO- d_6) δ : 8.03-8.02 (m, 1H, C8-H), 7.97-7.93 (m, 3H, C3-H / C6-H), 7.87-7.85 (m, 2H, C2-H), 7.15-7.13 (m, 1H, C7-H).

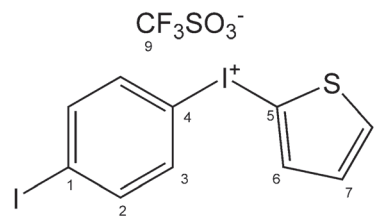
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz ; DMSO- d_6) δ : 141.0 (C8), 140.7 (C2), 138.0 (C6), 139.6 (C3), 130.1 (C7), 121.1 (quartet, C9), 119.1 (C4), 101.2 (C5), 100.7 (C1).

$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz ; DMSO- d_6) δ : -77.8

HRMS (FTMS + p ESI): Ber.: 583.84737 ($[\text{M} - \text{TfO}]^+$) Gef.: 583.84737

HRMS (FTMS - p ESI): Ber.: 149.06966 ($[\text{TfO}]^-$) Gef.: 148.95254

EA: Ber.: C (23.50), H (1.26), S (11.41) Gef.: C (23.58 ± 0.04), H (1.23 ± 0.02), S (11.76 ± 0.04).



(4-Iodphenyl)(4-methoxyphenyl)iodoniumbromid (3c)

In einem 25-ml Erlenmeyerkolben wurden 150 mg (24,7 mmol) (4-Iodphenyl)(4-methoxyphenyl)iodoniumtosylat in der Hitze möglichst geringen Volumen einer Mischung aus Methanol und Wasser (50:50) aufgenommen (ca. 6 ml) und eine zuvor bereitete 20 %igen Lösung von KBr im selben Lösungsmittel (ebenfalls heiß) zugegeben. Hierauf fiel unverzüglich ein weißer Niederschlag aus. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig MeOH/H₂O (50:50) und Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 105 mg (82 %) weißer Feststoff isoliert.

Fp.: 195-196 °C

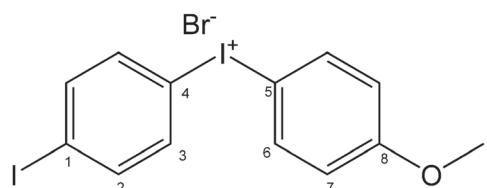
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz ; DMSO- d_6) δ : 8.06 (d, 2H, C6-H), 7.86 (d, 2H, C2-H), 7.79 (d, 2H, C3-H), 6.98 (d, 2H, C7-H), 3.73 (s, 3H, C9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz ; DMSO- d_6) δ : 162.1 (C8), 140.4 (C3), 137.4 (C6), 136.7 (C2), 118.9 (C4), 117.7 (C7), 108.1 (C5), 99.8 (C1), 56.1 (C9).

HRMS (FTMS + p ESI): Ber.: 436.88938 ($[\text{M} - \text{Br}]^+$) Gef.: 436.88894

HRMS (FTMS - p ESI): Ber.: 78.91889 ($[\text{Br}]^-$) Gef.: 78.91880

EA: Ber.: C (30.20), H (2.14) Gef.: C (29.46 ± 0.04), H (2.07 ± 0.03).



(4-Iodphenyl)(2-thienyl)iodoniumbromid (2c)

Die Anionenmetathese wurde analog **3c** durchgeführt.

Ausbeute: 96 %

Fp.: 186-187 °C

¹H-NMR (200 MHz ; DMSO-d₆) δ: 8.00-7.83 (m, 6H), 7.15-7.11 (m, 1H).

MS (+ c ESI): 412.97 ([M-Br]⁺)

Bis(4-iodphenyl)iodoniumbromid (1c)

Die Anionenmetathese wurde analog **3c** durchgeführt.

Ausbeute: 75 %

Fp.: 195-197 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.90-7.88 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H).

HRMS (FTMS + p ESI): Ber.: 532.77546 ([M - Br]⁺) Gef.: 532.77512

HRMS (FTMS - p ESI): Ber.: 80.91629 ([Br]⁻) Gef.: 80.91675

EA: Ber.: C (23.52), H (1.32), Gef.: C (24.25 ± 0.07), (1.46 ± 0.03)

4.3 Synthese von Iodoniumyliden

Phenyliodonium(5-[2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan])ylid

*Originalprozedur nach Goudreau et al.*⁸⁸

In einem 50-ml Rundkolben wurden 1,04 g (7,2 mmol) Meldrumsäure und etwa 2 g KOH in 20 ml DCM vorgelegt. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurden 1,93 g (6 mmol) Diacetoxyiodbenzol zu der nun milchigen Suspension gegeben. Nach weiteren 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur hatte sich ein voluminöser Feststoff abgeschieden. Das Produktgemisch wurde abfiltriert, die Feststoffe im Filter mit 30 ml DCM nachgewaschen und das Filtrat weiter über Cellulose filtriert. Von diesem Filtrat wurde das Lösungsmittel bei Raumtemperatur im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Hexan trituriert, abfiltriert, mit Hexan gewaschen und an der Luft und anschließend im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Es wurden 640 mg (31 %) Produkt isoliert.

Fp.: 95-97 °C unter Zersetzung

¹H-NMR (200 MHz ; CDCl₃) δ: 7.93-7.87 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 1.72 (s, 6H).

Variante 1

In einem 50-ml Rundkolben wurde 1,22 g (6 mmol) Iodbenzol und 1,35 g (6 mmol) 77 %ige *m*CPBS für 2 Stunden gerührt, wobei sich ein weißer Feststoff ausfiel. Kurz vor Ende dieser Oxidation wurde in einem 100 ml Rundkolben eine Suspension von 1,04 g (7,2 mmol) Meldrumsäure und etwa 2 g KOH in 15 ml DCM hergestellt und für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Suspension mit dem oxidierten Iodbenzol zu der Meldrumsäure gegeben und zur vollständigen Überführung der Feststoffe mit 10 ml DCM nachgespült. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch abfiltriert, die Feststoffe im Filter mit 10 ml DCM nachgespült, das Filtrat über Cellulose filtriert und das Lösungsmittel bei 30 °C im Vakuum abgezogen. Der gelbliche Rückstand wurde mit Hexan trituriert, abfiltriert, mit Hexan gewaschen und an der Luft und im Vakuum getrocknet. Es wurden 650 mg (2,1 mmol; 36 %) Produkt isoliert.

Variante 2 (Eintopfsynthese)

In einem 50-ml Rundkolben wurden 1,23 g (ca. 6 mmol) Iodbenzol und 1,35 g (7,2 mmol) 77 %ige *m*CPBS in 20 ml DCM zur Reaktion gebracht. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden 2 g KOH und 1,04 g (7,2 mmol) Meldrumsäure zugegeben. Nach weiteren 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch filtriert, die Feststoffe mit 30 ml DCM nachgewaschen, das Filtrat über Cellulose filtriert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum bei Raumtemperatur angezogen. Das Rohprodukt wurde mit Hexan trituriert, abfiltriert, mit Hexan gewaschen und an der Luft und im Vakuum getrocknet. Es wurden 697 mg (2,01 mmol; 33,3 %) weißer Feststoff isoliert.

Variante 3

In einem 25-ml Rundkolben wurden 660 mg (3 mmol) Iodosylbenzol, ca. 1 g KOH und 520 mg (3,6 mmol) Meldrumsäure für 4 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Gemisch filtriert, die Feststoffe mit 15 ml DCM nachgewaschen, das Filtrat über Cellulose filtriert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum bei Raumtemperatur angezogen. Das Rohprodukt wurde mit Hexan trituriert, abfiltriert, mit Hexan gewaschen und an der Luft und im Vakuum getrocknet. Es wurden 308 mg (0,89 mmol ; 29,7 %) weißer Feststoff isoliert.

(4-Iodphenyl)iodonium-(5-[2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan])ylid

Analog Originalsynthese nach Goudreau et al.⁸⁸ mit p-IHTIB statt 4-Iod-1-diacetoxyiodbenzol

In einem 5-ml Reaktionsvial wurden 520 mg (1 mmol) *p*-IHTIB in 4 ml trockenem DCM vorgelegt. Anschließend wurden ca. 400 mg KOH und 170 mg (ca. 1,2 mmol) Meldrumsäure zugegeben. Als nach mehreren Stunden Rühren bei Raumtemperatur noch keine vollständige Umsetzung von *p*-IHTIB eingetreten war, wurde das Reaktionsgemisch mit DCM verdünnt, filtriert und die Feststoffe mit viel DCM nachgewaschen und das Filtrat über Cellulose filtriert. Zum Filtrat wurde Hexan gegeben, das Lösungsmittel im Vakuum eingengt bis sich das Reaktionsgemisch trübte und das Gemisch nach Ausfällen der ersten Feststoffe weiter stark eingengt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Hexan gewaschen und an der Luft und im Vakuum getrocknet. Es wurden 200 mg weißer Feststoff isoliert (42 %).

Eintopfsynthese (siehe oben)

In einem 25-ml Rundkolben wurden 990 mg (3 mmol) 1,4-Diiodobenzol zusammen mit 675 mg (3 mmol) 77 %iger *m*CPBS in 12 ml DCM über Nacht gerührt. Anschließend wurden 1,2 g KOH und 520 mg Meldrumsäure zugegeben. Nach 8 Stunden Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit DCM verdünnt, filtriert, die Feststoffe mit viel DCM nachgewaschen und das Filtrat über Cellulose filtriert. Zum Filtrat wurde Hexan gegeben, das Lösungsmittel im Vakuum eingengt bis sich das Reaktionsgemisch trübte und das Gemisch nach Ausfällen der ersten Feststoffe weiter stark eingengt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Hexan gewaschen und an der Luft und im Vakuum getrocknet. Es wurden 265 mg weißer Feststoff isoliert (19 %).

4.4 Herstellung von [Phenyl(aryloxy)methyl]piperidin Derivaten

***N*-Boc-isonipecotinsäureethylester (15)**

In einem 100-ml Rundkolben mit Rückflusskühler und Magnetrührer wurden 15,3 g (97,3 mmol) Ethyl-4-piperidincarboxylat und 20,24 g (190 mmol) Na₂CO₃ in einer Mischung aus 30 ml Wasser und 12 ml THF vorgelegt. Anschließend wurden unter Rühren portionsweise 22 g (101 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat zugegeben und die Suspension für 3 Stunden zu Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch bis zur vollständigen Lösung des Natriumcarbonats mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetat-Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung

gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es wurden 22,01 g Produkt (88 %) als farbloses Öl isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 4.16 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.52-2.38 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.27 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

MS (+ c ESI): m/z = 258,22 ([M+H⁺]⁺)

1-Boc-4-(*N*-methoxy-*N*-methylcarbonsäureamid)piperidin (16)

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Magnetrührer wurden 12,5 g (128 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid und 20 g (78 mmol) Piperidinderivat **15** in 200 ml THF vorgelegt und auf -20° C gekühlt. Anschließend wurden portionsweise 200 ml Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung (2 m in Diethylether; 400 mmol) zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wurde das Gemisch auf 0° C erwärmen lassen und bei dieser Temperatur weitere 3 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequentscht, mit Wasser versetzt bis alle Salze in Lösung waren und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es wurden 20,56 g Produkt (96 %) als farbloses Öl isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 4.20-4.08 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.910-2.71 (m, 2H), 1.92-1.57 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

MS (+ c ESI): 273,31 ([M + H⁺]⁺)

Phenyl(1-bocpiperidin-4-yl)keton (17)

In einem 100-ml Rundkolben mit Magnetrührer wurden 18,1 g (67 mmol) des Weinreb-Amids **16** in 120 ml trockenem THF vorgelegt und auf -78° C gekühlt. Anschließend wurden unter Rühren 40 ml Phenyllithium-Lösung (1,8 m in Di-*tert*-butylether; 72 mmol) vorsichtig zugetropft, das Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen lassen (ca. 1,5 h) und weitere 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion mit gesättigter NH₄Cl Lösung gequentscht, Wasser zugegeben bis alle Feststoffe wieder in Lösung waren und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die Vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Produkt wurde säulanchromatographisch aufgereinigt und aus Hexan/Ethylacetat (6:1) kristallisiert. Es wurden 13,94 g orangener Feststoff isoliert (69 %).

R_f: 0,29-0,30 in Hexan/Ethylacetat 4:1 bzw. 0,37-0,38 in Hexan/Ethylacetat 2:1

Fp.: 93-95° C (Lit.: 49-51° C)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.99-7.95 (m, 2H), 7.65-7.46 (m, 3H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 2H), 1.93-1.69 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

MS (+ c ESI): m/z = 290,40 ([M+H]⁺).

Phenyl(1-bocpiperidin-4-yl)methanol (18)

In einem 250-ml Rundkolben mit Magnetrührer wurden 7,97 g (ca. 27,5 mmol) Keton **17** in 180 ml trockenem Methanol vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Unter Rühren und fortwährender Eiskühlung wurden portionsweise über ca. eine Stunde 1,2 g (ca. 31,5 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Anschließend wurde das Gemisch für weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt worauf eine DC-Kontrolle vollständige Umsetzung zeigte. Zur Aufreinigung wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 10 %iger Na₂CO₃-Lösung aufgenommen (P_H ~12) und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt (farbloses Öl) aus Hexan umkristallisiert. Es wurden 7,27 g Produkt (91 %) als weißer Feststoff isoliert.

R_f: 0,11-0,12 mit Hexan/Ethylacetat 4:1 bzw. 0,20-0,21 mit Hexan/Ethylacetat 2:1

Fp.: 96-98° C (Lit.: 77-80° C)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.42-7.28 (m, 5H), 4.40 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4.22-4.03 (m, 2H), 2.75-2.53 (m, 2H), 2.07-1.25 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.39-1.12 (m, 2H).

¹³C-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 154.8, 143.0, 128.4, 127.8, 126.6, 79.3, 78.6, 43.8, 43.7, 43.5, 28.5, 28.4, 28.3.

MS (+ c ESI): m/z = 292,38 ([M + H]⁺)

1-Boc-4-[(3-iodphenoxy)(phenyl)methyl]piperidin (23)

In einem 25-ml Rundkolben mit Magnetrührer wurden 250 mg NaH (60 %ige Öl Dispersion ; ca. 6,3 mmol) in 8 ml trockenem DMSO vorgelegt und portionsweise 1,46 g (5 mmol) des Alkohols **18** zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurden 1,45 g Natriumbenzoat zugegeben und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch schäumt nach der Zugabe des Benzoats stark. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser auf ca. 10° C gekühlt und 720 µl (6,1 mmol) 3-Fluor-1-iodbenzol zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf 65° C erwärmt und unter Rühren für weitere 16 Stunden bei dieser Temperatur

gehalten. Zur Abtrennung des Zwischenproduktes wurde das Reaktionsgemisch in gesättigter NaCl-Lösung aufgenommen, Wasser zugegeben bis alle ausgefallenen Feststoffe wieder in Lösung waren und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Es wurden 1,12 g oranges Öl (45 %) isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.39-7.20 (m, 8H), 6.93-6.74 (m, 2H), 4.82 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 4.25-4.10 (m, 2H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.44-1.29 (m, 2H).

¹³C-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 158.9, 154.8, 139.2, 130.6, 129.9, 128.6, 128.0, 126.7, 125.5, 115.0, 94.2, 84.1, 79.4, 43.7, 43.4, 28.5, 28.4, 28.1.

Ms (+ c ESI): m/z = 494,19

1-Boc-4-((3-fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin (24)

Die Synthese wurde Analog der von **23** durchgeführt.

Ausbeute: 61 % gelbliches Öl

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.37-7.15 (m, 6H), 6.77-6.63 (m, 3H), 5.13 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.65-1.26 (m, 3H).

¹³C-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 165.6, 160.8, 159.8, 159.6, 139.5, 131.1, 130.9, 128.9, 128.3, 127.4, 112.6, 108.0, 107.6, 104.0, 103.5, 82.8, 43.5, 25.9.

¹⁹F-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: -111.7.

Ms (+ c ESI): m/z = 286,27

1-Boc-4-((4-iodphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin (25)

Die Synthese wurde Analog der von **23** durchgeführt.

Frakt 1: 33 % weißer Feststoff; Mutterlauge enthielt noch Produkt, welches aber nicht sauber kristallisierte.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.50-7.26 (m, 8H), 6.66-6.58 (m, 2H), 8.80 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4.24-4.09 (m, 2H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.09-1.87 (m, 3H), 1.59-1.22 (m, 13H).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 158.1, 154.7, 138.0, 128.5, 127.8, 126.7, 118.3, 84.0, 82.9, 79.3, 43.7 (bs), 43.3, 28.4, 28.0 (bs).

1-Boc-4-((4-Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin 26

Die Synthese wurde Analog der von **23** durchgeführt.

Ausbeute: 10 % als farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.24 (m, 5H) 6.84-6.80 (m, 2H), 6.72-6.69 (m, 2H), 4.70 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 4.10 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.38-1.25 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 158.3, 156.0, 154.8, 154.4, 139.6, 128.4, 127.8, 126.8, 126.5, 117.0, 116.9, 115.7, 115.5, 84.4, 79.3, 43.3, 28.4, 28.1, 22.6, 14.1.

$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : -123.5.

1-Benzyl-4-[(3-Iodphenoxy)(phenyl)methyl]piperidin (23Bn)

In einem 50-ml Rundkolben wurden 2,9 g (10 mmol) Alkohol **18** zum Piperidinderivat **23** umgesetzt (siehe oben). Nach Extraktion und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt in 35 ml Methanol aufgenommen, mit 35 ml ca. 10 %iger HCl versetzt und für 2 Stunden bei ca. 80° C zum Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde das Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand, die HCl-Phase und ein Oranges Öl, mit Chloroform extrahiert. Die HCl-Phase wurde mit 30 ml 50 %iger Kaliumcarbonatlösung versetzt und erneut dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen beider Extraktionen wurden im Vakuum eingengt, der Rückstand, ein oranges Öl, in 100 ml Acetonitril aufgenommen und mit 11,5 ml Triethylamin und 5 ml Benzylbromid über Nacht rühren lassen. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit gesättigter NaCl-Lösung und Wasser aufgenommen, dreimal mit Chloroform extrahiert, das Lösungsmittel der organischen Phasen erneut abgezogen und das Rohprodukt (oranges Öl) säulenchromatographisch aufgereinigt. Für die Aufreinigung wurde das Produkt zunächst in wenig Chloroform auf die Säule aufgegeben. Als Laufmittel wurde zunächst pures Chloroform, dann Chloroform/Methanol 9:1 und abschließend Chloroform/Methanol 4:1 verwendet. Es wurde 1,58 g rötliches Öl isoliert (33 %). Zusätzlich wurden 700 mg (14 %) nicht umgeschütztes Piperidinderivat **23** isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.45-7.10 (m, 12 H), 6.93-6.74 (m, 2H), 4.82 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 3.54 (s, 2H), 3.03-2.89 (m, 2H), 2.27-1.74 (m, 4H), 1.66-1.26 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 159.0, 139.5, 130.6, 129.7, 129.3, 128.5, 128.2, 127.8, 127.0, 126.8, 125.5, 115.0, 94.2, 84.4, 63.3, 53.6, 53.5, 43.1, 28.4, 28.3.

MS (c + ESI): $m/z = 484,16$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

[3-{(1-Benzyl-4-piperidyl)phenylmethoxy}phenyl]tributylstannan (30)

In einem 50-ml Rundkolben mit Magnetrührer wurden 1,55 g (3,2 mmol) des Iodphenoxyderivates **23Bn** in 15 ml trockenem THF gelöst und auf -78° C gekühlt. Unter

fortwährender Kühlung wurden 2 ml *n*-BuLi Lösung (1,6 m in Hexan; 3,2 mmol) zugegeben und für weitere 2 Stunden gerührt. Anschließend wurden 910 µl (3,2 mmol) Tributylzinchlorid zugegeben und das Gemisch weitere 3 Stunden unter langsamer Erwärmung (Eisbad nicht aufgefrischt, nach ca. 1 h war RT erreicht) gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 20 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung gequentscht, bis zur Auflösung aller ausgefallenen Feststoffe Wasser zugegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand (braunes Öl) säulenchromatographisch aufgereinigt. Als Laufmittel wurde erst Chloroform/Methanol 9:1, dann im Verhältnis 4:1 verwendet. Es wurden 1,765 g Produkt (85 %) als braunes Öl isoliert.

¹HNMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.51-7.13 (m, 12H), 6.91-6.80 (m, 2H), 4.85 (bs, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.32-3.17 (m, 2H), 2.47-0.83 (m, 34H).

Herstellung der Iodoniumvorläufer für 12 und 13

2-Diacetoxiodthiophen (31)

In einem 250-ml Rundkolben wurden 2,14 g (11 mmol) 2-Iodthiophen in 100 ml Eisessig vorgelegt und auf 50 °C erwärmt. Anschließend wurden über ca. 45 Minuten 17 g (ca. 110 mmol) Natriumperborat Tetrahydrat zugegeben, worauf leichtes Schäumen und eine Gelbfärbung des Gemisches auftrat. Nach Rühren über Nacht wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck auf etwa 50 ml eingengt, mit 75 ml Wasser versetzt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum stark eingengt und das Produkt durch Zugabe von Hexan ausgefällt. Es wurden 1,09 g gelber Feststoff (30 %) isoliert. ***Vorsicht, bei einem Ansatz explodierte das Produkt, als es mit einem Metallspatel von der Kolbenwand abgekratzt wurde.***

Fp.: 128 °C (Zers.)

¹HNMR(200 MHz, CDDCl₃) δ: 7.82 (dd, 1H, J₁ = 3,8 Hz, J₂ = 1,3 Hz), 7.68 (dd, 1H, J₁ = 5,4 Hz, J₂ = 1,3 Hz), 7.17 (dd, 1H, J₁ = 3,8, Hz, J₂ = 5,4 Hz), 2.05 (s, 6H).

MS (c + ESI): m/z = 293.03

4-Diacetoxiodanisol (32)

In einem 100-ml Rundkolben wurden 4,4 g (20,5 mmol) Natriumperiodat und 3,6 g Natriumacetat (44 mmol) in einer Mischung aus 30 ml Eisessig und 3 ml Essigsäureanhydrid vorgelegt. Anschließend wurden 4,68 g (20 mmol) 4-Iodanisol zugegeben und das Gemisch

für 3 Stunden bei 140 °C zu Rückfluss erhitzt, wobei sich ein weißer Feststoff abschied. Nach kühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit Eiswasser versetzt, bis alle Feststoffe in Lösung waren und anschließend dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Hexan/EE/Ac₂O 80:18:2 umkristallisiert. Hierbei schied sich das Produkt zunächst als gelbes Öl ab, aus welchem erst nach einiger Zeit im Ultraschallbad ein weißer Feststoff kristallisierte. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 4,34 g weißer Feststoff isoliert (61,5 %).

Fp.: 87-89 °C

¹HNMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.07-8.02 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).

MS (c + ESI): m/z = 251,44 ([M - Ac₂O + H⁺]⁺).

[3-{{(1-Benzyl-4-piperidyl)phenylmethoxy}phenyl}(2-thienyl)iodoniumtosylat (26)

*Eintopfsynthese nach Zhu et al.*⁸²

In einem 5-ml Reaktionsvial wurden ca. 250 mg (ca. 0,52 mmol) des Iodphenoxyderivates **23Bn** und 80 µl Thiophen (ca. 1 mmol) in 2 ml DCM/TFE (3:1) vorgelegt und auf Trockeneistemperatur gekühlt. Anschließend wurden 120 mg 77%ige *m*CPBS (ca. 0,76 mmol) und 90 mg TsOH (0,52 mmol) zugegeben und das Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Hierauf färbte sich das Gemisch rötlich schwarz. Nach vollständiger Umsetzung des Eduktes (DC) wurde das Produkt durch Zugabe von 3 ml Diethylether ausgefällt. Hierbei schied sich ein rötlich schwarzes Öl ab, das nach DC-Kontrolle mindestens 2 Komponenten enthielt. Das Öl wurde mit Diethylether gewaschen und mittels MS analysiert.

MS (c + ESI): m/z = 292,14 (83 %), 492,21 (10 %), 500,12 (17 %), 582,29 (2 %), 783,27 (5 %) 754,19 (100 %)

*Analog Zhang et al.*⁵¹

In einem Kolben wurden das gewünschte Diacetoxyiodaryl (**31** oder **32**) und das Stannan **30** (ca. 0,9 eq.) in Acetonitril vorgelegt (5 ml/mmol) und ein Äquivalent TsOH zugegeben. Nach mehreren Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel auf ca. 50 % Volumen eingeeengt und das Produkt mit Diethylether (10 ml/mmol) ausgefällt.

(2-Thienyl)phenyliodoniumtosylat

Variante der Reaktion von Zhang et al.⁵¹ in DCM als Lösungsmittel

In einem 5-ml Reaktionsvial wurden 185 mg (0,5 mmol) Tributylphenylstannan und 165 mg (0,5 mmol) 2-Diacetoxyiodthiophen in 2 ml DCM vorgelegt. Anschließend wurden 95 mg (0,5 mmol) TsOH·H₂O zugegeben. Nach Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und das Produkt durch Zugabe von Diethylether ausgefällt. Es wurden 180 mg Produkt (79 %) als weißer Feststoff isoliert.

[3-{(1-Boc-4-piperidyl)phenylmethoxy}phenyl]iodonium-(5-[2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan])ylid (33)

Das entsprechende Iodaryl und 1,1 Äq. *m*CPBS wurden in trockenem DCM (4 ml/ mmol ArI) vorgelegt und für 2 Stunden bei 40 °C gerührt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurden KOH (ca. 400 mg / mmol ArI) und 1,2 Äq. Meldrumsäure zugegeben. Nach 45 Minuten Rühren wurde die Mischung mit viel DCM verdünnt und über einen Schwarzbandfilter filtriert und der Feststoff so lange mit DCM gewaschen, bis mittels DC-Kontrolle kein Produkt mehr in der frischen Filtrat nachgewiesen werden konnte. Das Filtrat wurde über Cellulose filtriert, das Lösungsmittel mit Hexan versetzt und im Vakuum bei Raumtemperatur eingengt bis die Lösung sich deutlich trübte. Erst nachdem sich die ersten Feststoffe gebildet hatten, wurde das Gemisch noch weiter eingengt, die Feststoffe abfiltriert, mit Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 33,4 % (beiger Feststoff)

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.18-7.11 (m, 8H), 6.94 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 4.69 (d, 1H, 3,2 Hz), 3.98 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.31 (s, 9H), 1.22-1.08 (m, 3H).

¹³CNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 163.6, 159.7, 158.7, 139.0, 138.1, 131.7, 130.5, 129.8, 128.6, 128.5, 128.1, 127.8, 126.8, 126.6, 125.3, 124.8, 119.8, 119.4, 114.9, 114.4, 104.3, 84.4, 74.3, 55.9, 43.0, 28.4, 28.0, 25.8.

[4-{(1-Boc-4-piperidyl)phenylmethoxy}phenyl]iodonium-(5-[2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan])ylid (34)

Die Synthese wurde Analog der von **33** durchgeführt.

Ausbeute: 42 % (gelber Feststoff)

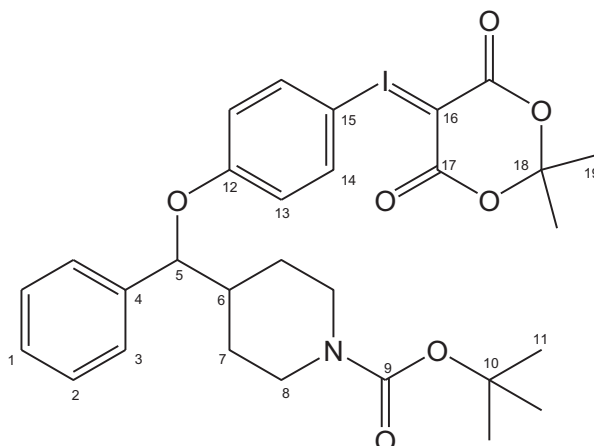
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, C14-H), 7.33-7.21 (m, 6H, C1/C2/C3-H), 6.78 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, C13-H), 4.79 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, C5-H), 4.10 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 1.63 (s, 6H, C19-H), 1.41 (s, 9H, C11-H), 1.33-1.24 (m, 3H).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 163.4 (C-17), 161.5 (C-12), 154.7 (C-9), 138.1 (C-4), 136.1

(C-14), 128.8 (C-2), 128.3 (C-1), 126.6 (C-3), 119.2 (C-13), 104.4 (C-18), 102.6 (C-15), 84.6 (C-5), 79.4 (C-10), 56.8 (C-16), 43.2 (C-6), 28.4 (C-11), 25.8 (C-19).

HRMS (FTMS + p ESI): Ber.: 674.10025 ($[\text{M} + \text{K}^+]^+$) Gef.: 674.10022

EA: Ber.: C (54.81), H (5.39), Gef.: C (54.81 ± 0.17), (5.75 ± 0.02)



Durchführung der Radiosynthese des SNRI's 12 und des SSRI's 13

Zunächst wurden 10 mg Kryptofix[®] 2.2.2 mit 13,4 μl 1 M wässriger K_2CO_3 Lösung versetzt und nach vollständiger Lösung der Feststoffe in 1 ml trockenes Acetonitril aufgenommen. Zu dieser Lösung wurde die gewünschte Menge an Aktivität (ca. 30 MBq für Testversuche, ca. 300 MBq für *in vitro* Versuche), ebenfalls als wässrige Lösung, gegeben und über azeotrope Destillation bei 800 mbar im Argonstrom getrocknet. Dieser Schritt der Trocknung wurde noch zweimal durch erneute Zugabe von je 1 ml Acetonitril wiederholt. Anschließend wurde für etwa 10 Minuten volles Vakuum an das Reaktionsvial angelegt (1-20 mbar) und dieses abschließend mit Argon belüftet.

15 mg (7,5 mg) des entsprechenden Iodoniumylids (**33** oder **34**) wurden in 1 ml Acetonitril aufgenommen und in das Vial mit der getrockneten Aktivität gegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 20 Minuten mit einem Ölbad auf die gewünschte Temperatur erwärmt. Nach der Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in HPLC Laufmittel aufgenommen (bzw. mit 150 μl Wasser versetzt) und mittels semi-präparativer HPLC über auf HPLC-Anlage 2 unter Verwendung der Luna PFP(2) Säule aufgereinigt. Als Laufmittel wurde 60:40 Gemisch aus Acetonitril und einer wässrigen Pufferlösung mit 1 % Triethylamin/Phosphorsäure, eingestellt auf pH 8.0-8.5, verwendet.

Das Produkt wurde mit ca. 15 ml Wasser verdünnt, auf eine zuvor mit 5 ml Methanol und 12 ml Wasser konditionierte SepPak C-18 Kartusche aufgebracht, für ca. eine Minute mit Argon trocken geblasen und anschließend mit 1,5 ml DCM über eine Waters Natriumsulfat Kartusche in ein 5 ml Vial eluiert. Dort wurde 500 μl Trifluoressigsäure zugegeben und das

Lösungsmittel bei 40-50 °C im Argonstrom entfernt. Das Rohprodukt wurde in 150 µl HPLC-Laufmittel aufgenommen und mittels analytischer HPLC auf Anlage 1 aufgereinigt. Als Laufmittel wurde ein 30:10:60 Gemisch aus THF, MeOH und einer wässrigen Pufferlösung mit 1 % Triethylamin/Phosphorsäure, eingestellt auf p_H 6.0, verwendet.

4.5 Palladiumkatalysierte ^{18}F -Fluorierungen

Herstellung des Reaktionsgemisches

Zur Herstellung des Reaktionsgemisches wurden jeweils separat Lösungen des Pd-Präkatalysators, des Liganden sowie des Vorläufers mit definierter Konzentration in trockenem Toluol eingesetzt (Tabelle 9). Hierzu wurde zunächst etwas mehr als die benötigte Menge an Substanz in ein Rollrandgefäß eingewogen, das Gefäß mit einem Septum verschlossen und zugebördelt und die Konzentration durch Zugabe einer entsprechenden Menge an Lösungsmittel genau eingestellt.

Tabelle 9: Ausgangslösungen zur Herstellung der Reaktionsgemische

Substanz	M_w [g/mol]	Konzentration [µmol/0,1ml]	Lösungsmittelmenge [µl/mg]	Lösungsvolumen pro Standardansatz [µl]
<i>p</i> -Tolyltriflat	240,20	25	16,7	100
1-Naphthyltriflat	276,23		14,5	
[(Cinnamyl)PdCl] ₂	518,08	0,17	1158	300
[(Cod)Pd(CH ₂ TMS) ₂]	389,03	0,33	769	
BrettPhos	536,77	1,5	125	100
<i>t</i> -BuBrettPhos	484,7		137	

Ein Reaktionsgemisch gemäß dem vorläufigen Reaktionsprotokoll setzt sich somit aus je 100 µl Vorläufer- und Ligandlösung, sowie 300 µl Präkatalysatorlösung zusammen. Nach dem überarbeiteten Reaktionsprotokoll setzt sich ein Reaktionsgemisch aus 100 µl Vorläuferlösung, 200 µl Ligand- und 600 µl Präkatalysatorlösung sowie 100 µl Toluol zusammen.

Die „Additive“ wie Aktivatorsysteme, Basen, Träger und Pseudoträger wurden jeweils vor der Reaktion als Lösungen vorbereitet. Cäsiumcarbonat wurde hierbei als wässrige Lösung in Konzentrationen von 5 mg/ml und 50 mg/ml, Cäsiumchlorid mit 2,5 mol/l, 0,25 mol/l und 0,025 mol/l, sowie Cäsiumfluorid mit 50 mg/l und 500 mg/l (1/3 und 10/3 mol/l) eingesetzt. Die verwendeten Aktivatorsysteme sind in Tabelle 10 aufgeführt. Die Additive wurden

zunächst in einem 1,5 ml Eppendorfgefäß vorgelegt, in trockenes Acetonitril aufgenommen und zusammen mit dem n.c.a. [^{18}F]Fluorid in das Reaktionsvial für die Trocknung über azeotrope Destillation gegeben.

Tabelle 10: Verwendete Aktivatorsysteme

PTK	Base	Form
Kryptofix [®] 2.2.2	K ₂ CO ₃	Wässrige Lösung
((Bu) ₄ N)(HCO ₃)		0,63 m Lösung
((C ₁₆ H ₃₃)N(CH ₃) ₃)Br	(CsCl)	Feststoff
Me ₂ PEG (400)	(CsF)	Flüssigkeit
Dibenzo24Krone8	(CsF)	Als fertiger Komplex

Durchführung der Markierungsreaktionen

Im Wheaton V-Vial[®]

In einem 5 ml Wheaton V-Vial[®] wurde eine wässrige n.c.a. [^{18}F]Fluoridlösung entsprechend einer Aktivität von 80 bis 120 MBq zusammen mit den gewählten Additiven (Trägerlösung, Caesiumcarbonatlösung, Aktivatorsystem) in 1 ml trockenem Acetonitril vorgelegt. Das Gemisch wurde bei 800 mbar im Argonstrom durch azeotrope Destillation getrocknet, welche zweimal durch erneute Zugabe von je einem ml trockenem Acetonitril wiederholt wurde. Anschließend wurde der Gasstrom abgestellt, das Reaktionsgefäß für 5 bis 10 Minuten unter volles Vakuum gesetzt, wieder mit Argon belüftet und die Aktivität mittels eines Curiemeters bestimmt, worauf das Reaktionsgemisch zugegeben und bei der gewählten Temperatur für 45 min zur Reaktion gebracht wurde. Nach der Reaktion wurde das Reaktionsvial kurz im Eisbad gekühlt, die Aktivität bestimmt und das gesamte Reaktionsgemisch durch Aufnehmen in eine Spritze, anschließendes Nachwaschen des Reaktionsvials mit Toluol und Aufnahme der Waschlösung in die Spritze, aus diesem entfernt. Anschließend wurde die Aktivität der isolierten Mischung und die im Reaktionsvial verbliebene Aktivität erneut bestimmt und ein Teil der Reaktionsmischung in eine Mischung aus 80 % Methanol und 20 % Wasser zur weiteren Analyse mittels Radio-HPLC gegeben.

Im Sigradur[®] G Reaktionsgefäß

Die Durchführung im Sigradur[®] G Reaktionsgefäß war vom Ablauf identisch mit der Durchführung im Wheaton V-Vial[®]. Da das Reaktionsgefäß allerdings nicht durchsichtig ist,

wurde für die Durchführung der azeotropen Destillation pro Eindampfvorgang eine feste Zeit von 5 min verwendet. Die Halteklammer für Überdruck (vgl. 4.1, Abbildung 20) wurde erst vor der eigentlichen Reaktion befestigt.

5. Zusammenfassung

Fluor-18 ist eines der wichtigsten Radionuklide, welches für die Positronen Emissions Tomographie geeignet ist. Deshalb wurde bisher eine ganze Reihe von Verfahren entwickelt, dieses Radionuklid in organische Verbindungen einzuführen. Es besteht allerdings nach wie vor ein Bedarf an effektiven Methoden ausgehend von trägerarmem (n.c.a.) Fluor-18 in Form von Fluorid, C-F Bindungen an elektronenreichen Aromaten zu knüpfen. Ein geeignetes Verfahren hierzu ist die seit nunmehr über 15 Jahren bekannte Reaktion von n.c.a. [^{18}F]Fluorid mit Iodoniumsalzen. In diesem Zeitraum war die Reaktion allerdings hauptsächlich Gegenstand mechanistischer Studien oder „Lieferant“ einfacher [^{18}F]Fluorbenzolderivate für weitere Aufbausynthesen. Das tatsächliche Potential dieser Reaktion liegt jedoch in der Möglichkeit zur ^{18}F -Markierung komplexer Verbindungen in nur ein bis zwei Synthesestufen. Dieses Potential wird durch einige neuere entscheidende Verbesserungen der Synthesemöglichkeiten derartiger Verbindungen in zunehmendem Maße ausgeschöpft.

Dieser positive Trend äußert sich auch insofern, als eine Reihe alternativer, ebenfalls hypervalenter Spezies hinsichtlich ihrer Reaktivität bezüglich n.c.a. [^{18}F]Fluorid untersucht wurden und werden. Diese schließen unter Anderem Iod-V Spezies und Iodoniumylide mit ein. Darüber hinaus gewinnen neuerdings auch verschiedene Palladium-katalysierte Verfahren Interesse. Einige dieser Verfahren wurden im Rahmen dieser Arbeit an verschiedenen Markierungsvorläufern getestet.

Zunächst wurden unterschiedliche Ansätze untersucht, Iodoniumsalze als Vorläufer für eine authentische Markierung der potentiellen Antidepressiva 4-((3-[^{18}F]Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin (**12**) und 4-((4-[^{18}F]Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin (**13**) herzustellen. Diese Verbindungen kommen aufgrund ihres Bindungsprofils als Liganden für den Serotonin Wiederaufnahmetransporten (SERT) bzw. den Norepinephrin Wiederaufnahmetransporten (NET) in Frage. Die bekannten Syntheseverfahren umfassten verschiedene Methoden, mittels derer *in situ* Iod-III Elektrophile in Form von [Hydroxo(tosyloxy)-iod]arylen, Derivate des sogenannten Koser Reagenzes, generiert und mit geeigneten Arylen zu Iodoniumsalzen umgesetzt werden sollten. Hierbei zeigte sich allerdings, dass das Produkt je nach gewähltem Syntheseweg entweder nicht in ausreichenden Mengen isoliert werden konnte oder das Elektrophil nicht an den zweiten Aromaten koppelte, sondern in Nebenreaktionen mit sich selbst abreagierte. Auch die Verwendung von Tributyl- und Trimethylstannanen als sonst guten Abgangsgruppen führten hier zu keiner Verbesserung.

Alternativ wurde die Synthese von Iodoniumyliden getestet. Mittels einer eigens entwickelten Eintopfsynthese, welche letztlich Konzepte aus den bereits für Iodoniumsalze bekannten Eintopfsynthesen und den gängigen Synthesen für Iodoniumylide vereint, wurden die Iodoniumylide [3-{(1-Boc-4-piperidyl)phenylmethoxy}phenyl]iodonium-(5-[2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan])ylid (**33**) und [4-{(1-Boc-4-piperidyl)phenylmethoxy}phenyl]iodonium(5-[2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan])ylid (**34**) mit Ausbeuten von etwa 30 % und 40 % erfolgreich dargestellt.

Beide Verbindungen konnten mit guten radiochemischen Ausbeuten mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid zu den entsprechend markierten Fluorphenoxyderivaten umgesetzt werden. Mit der Vorläuferverbindung **33** wurden hierbei radiochemische Ausbeuten von 35 bis 45 % erzielt. Die Entschüttung erwies sich als unproblematisch und gelang nahezu quantitativ. Die größte Schwierigkeit stellte die Aufarbeitung des Produktgemisches dar, welche aber durch eine doppelte Chromatographie realisiert wurde. An dieser Stelle besteht noch Optimierungsbedarf, da durch die doppelte Chromatographie der große Vorteil einer kurzen Synthesezeit teilweise wieder aufgehoben wird. Im Fall der Vorläuferverbindung **34** wurden bislang nur wenige Radiosynthesen durchgeführt. Hierbei wurde ein Nebenprodukt gebildet, welches erst in der zweiten chromatographischen Aufreinigung und auch dort nur für eines der beiden Enantiomere abgetrennt werden konnte. Die radiochemische Ausbeute beider Enantiomere lag in der Summe bei etwa 27 %. Somit stehen nun beide potentiellen Radioliganden für eine präklinische Evaluierung zur Verfügung.

Das Fluorphenoxyderivat [^{18}F]**12** wurde in einem ersten orientierenden *in vitro* Kompetitionsexperiment an Rattenhirnschnitten getestet. Hierbei wies sie ein zu hohes Maß an unspezifischer Bindung auf, um sich als *in vivo* Radiotracer zu eignen. Für Verbindung **13**, welche ein vielversprechenderes Bindungsprofil hat, steht eine radiopharmakologische Untersuchung noch aus.

Trotz der zahlreichen Schwierigkeiten, die im Zusammenhang mit der Isolierung der Fluorphenoxyderivate [^{18}F]**12** und [^{18}F]**13** auftraten, konnte bestätigt werden, dass es sich bei Iodoniumyliden um sehr vielversprechende Vorläufer für ^{18}F -Direktmarkierungen handelt, die möglicherweise eine bessere Alternative zu Iodoniumsalzen bieten. Im vorliegenden Fall konnte die Synthese geeigneter Vorläufer überhaupt erst in Form der Iodoniumylide realisiert werden, deren Synthese sich zudem über das Eintopfverfahren relativ einfach gestaltete.

Darüber hinaus wurden im Zuge der Experimente mit Iodoniumsalzen eine Reihe von Vorläufern für den vielseitigen Synthesebaustein 4- ^{18}F Fluoriodbenzol hergestellt. Hierzu wurde

zunächst 4-Iod-[hydroxo(tosyloxo)iod]benzol (*p*-IHTIB) über eine Ligandentauschreaktion hergestellt und dann weiter zu verschiedenen Salzen der *Bis*(4-iodphenyl)iodonium-, (4-Iodphenyl)(2-thienyl)iodonium- und (4-Iodphenyl)(4-methoxyphenyl)iodonium-Kationen umgesetzt. Weiterhin konnte ein entsprechendes Iodoniumylid ausgehend von *p*-IHTIB oder alternativ ausgehend von 1,4-Diiodbenzol über die Eintopfsynthese für Iodoniumylide hergestellt werden. Beide Verbindungen wurden im Zuge anderer Studien mit guten radiochemischen Ausbeuten von bis zu 60 % zu n.c.a. 4-[¹⁸F]Fluoriodbenzol umgesetzt und in anschließenden Aufbausynthesen erfolgreich verwendet.

Neben den Versuchen mit Iodoniumverbindungen wurde ein neues Palladium-katalysiertes Verfahren zur Fluorierung hinsichtlich seiner Eignung für ¹⁸F-Radiofluorierungen untersucht. Hierbei zeigte sich allerdings, dass das Verfahren insbesondere aufgrund der niedrigen Löslichkeit der beteiligten Reagenzien in geeigneten Reaktionssolventien äußerst problematisch ist. Dennoch konnte ein erstes Reaktionsprotokoll für weitere Studien hinsichtlich des Trägerzusatzes entwickelt werden. In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass Fluorid-Träger unabdingbar ist und die radiochemische Ausbeute der Reaktion linear mit der Menge an zugesetztem Träger ansteigt. Unter den bisher erarbeiteten Bedingungen ist die Reaktion somit nur für geträgerte Radiofluorierungen geeignet. Um derartige Reaktionen unter trägerarmen Bedingungen zu ermöglichen, müssten weitere grundlegendere Studien an geeigneten Katalysatorsystemen durchgeführt werden.

Die Identifizierung der ¹⁸F-markierten Produkte und die Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten der Markierungsreaktionen erfolgte über HPLC. Hierfür wurden für alle Produkte geeignete chromatographische Bedingungen entwickelt. Darüber hinaus wurden geeignete chromatographische Bedingungen zur Isolierung und Aufreinigung der pharmakologisch relevanten Fluorphenoxy-Derivate entwickelt, welche erfolgreich mit höchster Reinheit durchgeführt werden konnten.

6. Literatur

- [1] Hevesy G. de, *Biochem.* **1923**, *17*, 439-445.
- [2] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1943/ (13.10.2011)
- [3] Qaim, S. M., Coenen, H. H., *Pharm. unserer Zeit* **2005**, *34*, 460-466.
- [4] Coenen H. H., Fluorine-18 Labelling Methods in *PET Chemistry, The Driving Force in Molecular Imaging*, Springer Verlag **2007**.
- [5] Miller, P. W. ; Long, N. J. ; Vilar, R.; Gee, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8998 - 9033.
- [6] Qaim, S. M., Clark J. C., Crouzel C., Guillaume M., Helmeke H. J., Nebeling B., Pike V. W., Stöcklin G., in *Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography, PET radionuclide production*, Kluwer Academic Publishers **1993**.
- [7] Guillaume, M., Luxen, A., Nebeling, G., Argenti, M., Clark, J. C., Pike, V. W., *Appl. Radiat. Isot.* **1991**, *42*, 749-762.
- [8] Kilbourn, M. R., Hood, J. T., Welch, M. J., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1984**, *35*, 599-602.
- [9] Knust, E. J., Machulla, H.-J., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1984**, *35*, 1627-1628.
- [10] Hess, E., Blessing, G., Coenen, H. H., Qaim, S. M., *Appl. Radiat. Isot.* **2000**, *52*, 1431-1440.
- [11] Casella, V. Ido, T., Wolf, A. P., Fowler, J. S., MacGregor, R. R., Ruth, T. J., *J. Nucl. Med.* **1980**, *21*, 750-757.
- [12] Blessing, G. Coenen, H. H., Franken, K., Qaim, S. M., *Appl. Radiat. Isot.* **1986**, *37*, 1135-1139.
- [13] Nozaki, T., Tanaka, Y. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1967**, *18*, 111-119.
- [14] Ido, T., Wan, C.-N., Casela, V., Fowler, J. S., Wolf, S. P., Reivich, M., Kuhl, D. E. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1978**, *44*, 175-182.
- [15] Nyffeler, P. T., Durón, S. G., Burkart, M. D., Vincent, S. P., Wong, C.-H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192-212.
- [16] Ermert, J.; Coenen, H. H., *Current Radiopharmaceuticals* **2010**, *3*, 109-126.
- [17] Hamacher K., Hirschfelder T., Coenen H. H., *Appl. Radiat. Isot.* **2002**, *56*, 519-523.
- [18] Cardinale, J., Unveröffentlichte Ergebnisse von Reaktionen mit n.c.a. [¹⁸F]Fluorid in Gegenwart von Wasser. Hierbei war es erforderlich, dass Fluorid vor Zusatz des Wassers zu trocknen.
- [19] Coenen, H. H., Colosimo, M., Schüller, M., Stöcklin, G. *J. Nucl. Med.* **1985**, *26*, P37.

- [20] Coenen, H. H., Colosimo, M., Schüller, M., Stöcklin, G. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1986**, *23*, 587-595.
- [21] K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöcklin: *J. Nucl. Med.* **1986**, *27*, 235.
- [22] Wester H. J., Schottelius M., Fluorine-18 Labeling of Peptides and Proteins in *PET Chemistry, The Driving Force in Molecular Imaging*, Springer Verlag **2007**.
- [23] Roeda, D., Dollé, F. *Current Radiopharmaceuticals* **2010**, *3*, 81-108.
- [24] Zhang, M.-R., Suzuki, *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2007**, *7*, 1817-1828.
- [25] Cai L., Lu S., Pike V. W., *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2853-2873.
- [26] Ermert, J.; Coenen, H. H., *Current Radiopharmaceuticals* **2010**, *3*, 127-160.
- [27] Fowler, J.S., Wolf, A.P., *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 181-188.
- [28] Allein-Barbier, L., Lasne, M.-C., Perrio-Huard, C., Moreau, B., Barre, L., *Acta Chemica Scandinavica* **1998**, *52*, 480-489.
- [29] Wüst, F. R. ; Kniess T., *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2004**; *47*, 457-468.
- [30] Steiniger, B.; Wüst, F. R., *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2006**; *49*, 817-827.
- [31] Wüst, F. R. ; Kniess T., *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2003**; *46*, 699-713.
- [32] Wüst, F. R. ; Kniess T., *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2005**; *48*, 31-43.
- [33] Kügler, F. in *Development of ¹⁸F-labelled radioligands for molecular imaging of the dopamine D₄ receptor*, Verlag des Forschungszentrums Jülich, Jülich **2011**.
- [34] Varvoglis, A., *The Organic Chemistry of Polycoordinated Iodine*, VCH **1992**.
- [35] van der Puy, M., *Journal of Fluorine Chemistry* **1982**, *21*, 385-392.
- [36] Pike V. W., Aigbirhio F. I., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 2215-2216.
- [37] Ermert J., Hocke C., Ludwig T., Gail R., Coenen H. H., *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 429-441.
- [38] Ross T. L., Ermert J., Hocke C., Coenen H. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8018-8025.
- [39] Koser G. F., in *The Chemistry of Fuctional Groups*, Supplement D, Kapitel 25: Halonium Ions, Willey **1983**.
- [40] Gail R., Hocke C., Coenen H. H., *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1997**, *40*, 50-52.
- [41] Grushin, V. V., Demkina, I. I., Tolstaya, T. P., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1992**, 505-511.
- [42] Yamada, Y., Okawara, M., *Bull. Chem. Soc. Japan* **1972**, *45*, 2515-2519.
- [43] Lancer, K., Wiegand, G. H., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3360-3364.
- [44] Olah, G. A., Sakakibara, T., Asensio, G., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 463-468.
- [45] Khotsyanova T. L., *Kristallografiya* **1957**, *2*, 51.

- [46] Wadsworth H. J., Widdowson D. A., Wilson E., Carroll M. A., *WO 2005/061415* **2005**.
- [47] Wang, B., Graskemper, J. W., Qin, L., DiMagno, S. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4079-4083.
- [48] Merritt E. A., Olofsson, B., *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9214-9234.
- [49] Stang, P. J., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2997-3008.
- [50] Ermert, J., Coenen, H. H., *Current Radiopharmaceuticals* **2010**, *3*, 163-173.
- [51] Zhang, M.-R., Kumata, K., Suzuki, K., *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 8632-8635.
- [52] Giancarlo, P., Pitzianti, S., Saccomani, G., Del Carlo, S., Manera, C., Macchia, M., Piero A., S., *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2011**, *54*, S502.
- [53] Neumann, K. D., Vavere, A., Snyder, S., DiMagno, S. G., *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2011**, *54*, S492
- [54] Lee, B. C., Dence, C. S., Zhou, H., Parent, E. P., Welch, M. J., Katzenellenbogen, J. A., *Nucl. Med. Biol.* **2009**, *36*, 147-153.
- [55] Ermert, J. Hocke, C., Ludwig, T., Gail, R., Coenen, H. H., *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 429-441.
- [56] Satyamurthy, N., Barrio, J. R., *WO 2010/117435* **2010**.
- [57] Satyamurthy, N., Barrio, J. R., *WO 2010/008522* **2010**.
- [58] Koposov, A. Y., Karimov, R. R., Geraskin, I. M., Nemykin, V. N., Zhdankin, V. V., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8452-8458.
- [59] Watson, D. A.; Su, M.; Teverovskiy, G.; Zhang, Y., García-Fortanet, J.; Kinzel, T.; Buchwald, S. L., *Science* **2009**, *325*, 1661-1664.
- [60] Sandin, R. B., *Chem. Rev.* **1934**, *32*, 249-276.
- [61] Willgerodt, C., *Tagesblatt der 58. Vers. deutscher Naturforscher u. Ärzte, Straßburg* **1885**, 185.
- [62] Banks, D. F., *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 243-266.
- [63] Stang, P. J., Zhdankin, V. V., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178.
- [64] Zhdankin, V. V., Stang, P. J., *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523-2584.
- [65] Varvoglis, A., *The Organic Chemistry of Polycoordinated Iodine*, VCH **1992**.
- [66] Willgerodt, C., *Die Organischen Verbindungen mit mehrwertigem Iod*, Enke Verlag **1914**.
- [67] McKillop, A., Kemp, D., *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3299-3306.
- [68] Kazmierczak, P., Skulski, L., Kraszkiewicz, L., *Molecules* **2001**, *6*, 881-891.
- [69] Zielinska, A., Skulski, L., *Molecules* **2002**, *7*, 806-809.
- [70] Kazmierczak, P.; Skulski, L., *Synthesis* **1998**, 1721-1723.

- [71] Leffler, J. E.; Story, L. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 2333-2338.
- [72] Sharefkin, J. G., Saltzman, H., *Org. Synth.* **1963**, 43, 62 / *Org. Synth., Coll. Vol. 5* **1973**, 660.
- [73] Hartmann C., Meyer V., *Chem. Ber.* **1894**, 27, 426.
- [74] Beringer, F. M., Bachofner, H. E., Falk, R. A., Leff, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 4279-4281.
- [75] Kitamura T., Matsuyuki J., Taniguchi H., *Synthesis* **1994**, 147-148.
- [76] Koser, G. F., Wettach, R. H., *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1543-1544.
- [77] Carroll, M. A., Pike, V. W., Widdowson, D. A., *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 5393-5396.
- [78] Pike, V. W., Butt, F., Shah, A., Widdowson, D. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 245-248.
- [79] Dohi, T. Ito, M., Morimoto, K., Minamitsuji, Y., Takenaga, N., Kita, Y., *Chem. Commun.* **2007**, 4152-4154.
- [80] Bielawski, M., Zhu, M., Olofsson, B., *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2610-2618.
- [81] Bielawski, M. Olofsson, B., *Chem. Commun.* **2007**, 2521-2523.
- [82] Zhu, M., Jalalian, N., Olofsson, B., *Synlett* **2008**, 4, 592-596.
- [83] Bielawski, M., Aili, D., Olofsson, B., *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4602-4607.
- [84] Merritt, E., Carneiro, V. M. T., Silva Jr., L. F., Olofsson, B., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7416-7419.
- [85] Gudriniece, E.; Neiland, O.; Vanags, G. *Zh. Obshch. Khim.* **1957**, 27, 2737.
- [86] Zhdankin, V. V., Stang, P. J., *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5299-5358.
- [87] Kappe, T., Korbuly, G., Stadlbauer, W. *Chem. Ber.* **1978**, 111, 3857-3866.
- [88] Goudreau, S. R., Marcoux, D., Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 470-473.
- [89] Wilgeroth, C. *Chem. Ber.* **1894**, 27, 1790.
- [90] Koser, G. F.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1542.
- [91] Carman, C. S.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2534.
- [92] Tohma, H., Morioka, H., Takizawa, S., Arisawa, M., Kita, Y., *Tetrahedron* **2001**, 57, 345-352.
- [93] Orjales, A., Mosquera, R., Toledo, A., Pumar, M. C., García, N., Cortizo, L., Labeaga, L., Innerarity, A. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5512-5532.
- [94] App ID: 3273,
<http://www.phenomenex.com/Application/Detail/3273?returnURL=/Application/Search>
 , (Link überprüft am 01.11.2011).

- [95] Noël, T., Maimone, T. J., Buchwald, S. L., *Angew. Chem.* **2011**, 123, 9062-9065.
 [96] Surry, D. S., Buchwald, S. L., *Chem. Sci.* **2011**, 2, 27-50.

7. Abkürzungen

2.2.2	Kryptofix [®] 2.2.2 oder Aminopolyether 2.2.2
ACN	Acetonitril
c.a.	mit Trägerzusatz
<i>m</i> CPBS	<i>meta</i> -Chlorperoxobenzoesäure
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMAA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
FDG	Fluor-deoxy-D-glucose
HPLC	Hochdruck Flüssigchromatographie
HTIB	[Hydroxo(tosyloxo)iod]benzol
<i>p</i> -IHTIB	4-Iod-1-[hydroxo(tosyloxo)iod]benzol
<i>p</i> -IPhIMY	(4-iodphenyl)iodonium(5-[2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan])-ylid
<i>o</i> -MeHTIB	2-Methyl-1-[hydroxo(tosyloxo)iod]benzol
n.c.a.	ohne Trägerzusatz
NET	Norepinephrin Wiederaufnahmetransporter
PET	Positronen Emissions Tomographie
PhIMY	Phenylidonium(5-[2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan])-ylid
RCA	Radiochemisch Ausbeute
RP-HPLC	Umkehrphasen hochdruck Flüssigchromatographie
SET	Einzelelektronenübertragung
SERT	Serotonin Wiederaufnahmetransporter
SNRI	Serotonin Norepinephrin Wiederaufnahmehemmer
SPECT	Single Photon Emission Tomographie
SSRI	Selektiver Serotonin Wiederaufnahmehemmer
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid

TEA	Trithethylamin
TEMPO	2,2,6,6,-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure Monohydrat

8. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. H. H. Coenen danken. Zunächst sind hier natürlich die interessante Themenstellung und die exzellenten Arbeitsbedingungen zu nennen, welche mir im Rahmen meiner Doktorarbeit geboten wurden. Darüber hinaus möchte ich mich ganz besonders für die hilfreichen Gespräche bedanken, welche letztlich einen entscheidenden Beitrag zur erfolgreichen Durchführung dieser Arbeit geleistet haben.

Mein besonderer Dank geht an PD. Dr. J. Ermert, welcher mir als Betreuer mit zahlreichen Hinweisen und Vorschlägen hilfreich bei der Erstellung dieser Arbeit und verschiedener Publikationen zur Seite stand.

Bei Dr. D. Bier und Dr. M. Holschbach möchte ich mich für die Durchführung zahlreicher Analysen und einige nützliche Tipps bedanken. Auch geht ein besonderer Dank an Dr. D. Bier und A. Schulze für die Durchführung der *in vitro* Versuche.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen langjährigen Doktorandenkollegen bedanken, denen ich ebenfalls zahlreiche Anregungen verdanke, mit denen ich Schwierigkeiten des Laboralltags teilte und viele Probleme löste. Natürlich ist hier auch eine gewisse Ablenkung vom Arbeitsalltag zu nennen. Dank an Fabian Kügler und Johny Castillo Meleán, welche mir beide in der Promotion vorauseilten, und Andreas Helfer, welcher wohl der nächste in der Reihe ist.

Ein besonderer Dank geht auch an Marie R. Brandt, nunmehr BSc., welche an einem großen Teil der Arbeiten auf dem Gebiet der Palladiumkatalyse mitgearbeitet hat.

Weiterhin möchte ich mich allen Mitarbeitern den INM-5 bedanken, welche ich in den vergangenen dreieinhalb Jahren als nette Kollegen sehr zu schätzen gelernt habe. Unter diesen möchte ich mich noch einmal besonders bei Karl-Heinz Riedel für die Konstruktion des Sigradur Reaktors, aber auch für viele weitere technische Hilfestellungen bedanken. Hier seien auch noch die guten Geister des Bleizellenlabors, Sascha, Erika, Silke, Bettina und Thomas genannt, welche mir mit allerlei Hilfestellungen betreffend Materialbeschaffung, HPLC-Tipps und Wartung und dem Umgang mit der elektrochemischen Zelle zur Seite standen. Weiterhin möchte ich mich bei Ingo und Stefan für die tatkräftige Unterstützung bei Arbeitsschutz und Strahlenschutz und bei den Zyklotron-Operateuren Manfred Holzgreve und Klaus Adrian für die fast tägliche Verfügbarkeit von Fluor-18 bedanken.

Einen persönlichen Dank möchte ich auch noch mal an die Fraktion standhafter Raucher richten, deren Gesellschaft mir immer sehr am Herzen lag, und die ich erst kürzlich schmählich verraten habe (irgendwann fang ich wieder an ...).

Schlussendlich gilt mein ganz besonderer Dank meiner Familie und all meinen Freunden, welche meine mitunter angeschlagene Stimmungslage in den vergangenen Jahren zu ertragen hatten und die mir immer eine zuverlässige Stütze und ein offener Anlaufpunkt waren.

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie – abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Professor Dr. Heinz H. Coenen betreut worden.

Köln den 05.12.2011

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Cardinale
Vorname	Jens
Geburtstag	08.11.1981
Geburtsort	Koblenz
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Eltern	Brita Cardinale Pongs (geb. Pongs) 16.09.1944 Vincenzo Vittorio Cardinale 12.12.1943

Schulische Laufbahn

1988-1992	Besuch der Oberwaldschule Selters, Selters Westerwald
1992-2001	Besuch des Martin-Butzer Gymnasiums, Dierdorf

Studium

04/2002-12/2008	Studium im Fach Chemie an der Universität zu Köln
06/2005	Mündliche Diplom-Vorprüfung
04/2011	Mündliche Diplomprüfung
06/2008-12/2008	Diplomarbeit am Institut für Nuklearchemie der Universität zu Köln zum Thema „Untersuchungen zur nukleophilen ^{18}F -Substitution an Diaryl- und Heteroarylaryliodonium Salzen zur Synthese von trägerarmen $[^{18}\text{F}]$ Fluorarenen“ unter Anleitung von Professor Dr. H. H. Coenen, durchgeführt am Institut für Nuklearchemie (INM-5) der Forschungszentrum Jülich GmbH.
Seit 01/2009	Promotion am Institut für Nuklearchemie der Universität zu Köln zum Thema „Untersuchungen zur trägerarmen Radiofluorierung nicht-aktivierter Aromaten mit n.c.a. $[^{18}\text{F}]$ Fluorid“ unter Anleitung von Professor Dr. H. H. Coenen, durchgeführt am Institut für Nuklearchemie (INM-5) der Forschungszentrum Jülich GmbH.

Jül-4361
Januar 2013
ISSN 0944-2952